



(43) 国際公開日

2006年3月16日 (16.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 2006/028226 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 233/74 (2006.01) A61P 17/10 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01) A61P 17/14 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) C07D 211/58 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01) C07D 233/86 (2006.01)
A61P 5/28 (2006.01) C07D 277/82 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
A61P 17/08 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/016664

(22) 国際出願日:

2005年9月9日 (09.09.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2004-262888 2004年9月9日 (09.09.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI

KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).

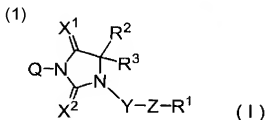
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 橋一生 (TACHIBANA, Kazutaka) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 佐藤晴彦 (SATO, Haruhiko) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 大田雅照 (OHTA, Masateru) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 中村光昭 (NAKAMURA, Mitsunori) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 白石拓也 (SHIRAIISHI, Takuya) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 吉野仁 (YOSHINO, Hitoshi) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 江村岳 (EMURA, Takashi) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 本間晶江 (HONMA, Akie) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目

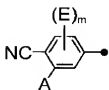
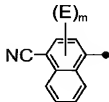
(続薬有)

(54) Title: NOVEL IMIDAZOLIDINE DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 新規イミダゾリジン誘導体およびその用途



(2)

または
or

(57) Abstract: A compound represented by the formula (I): [Chemical formula 1] (I) [wherein Q is a group represented by the formula; [Chemical formula 2] (X) or (Y) A is hydrogen, halogeno, -ORa, or C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; E's each independently is C₁₋₆ alkyl; m is an integer of 0-3; R' and R'' each independently is C₁₋₄ alkyl; X' and X'' each independently is O or S; Y is one member selected among arylene, a divalent 5- or 6-membered monocyclic heterocyclic group, and a divalent 8- to 10-membered fused-ring heterocyclic group; and Z is -CON(Ra)-, -CO-, -COO-, -N(Ra)-C(=NH)NRb-, -N(Ra)-C(=N-CN)NRb-, -N(Ra)COO-, -C(=NH)-, -SO₂-, -SO₂N(Ra)-, -SO₂NR', -N(Ra)CO-, -N(Ra)CON(Rb)-, -N(COR')CO-, -N(Ra)SO₂-, -N(SO₂R')SO₂-, -N(Ra)-, or -N(Ra)SO₂N(Rb)-], or a salt, prodrug, or solvate of the compound. Also provided is a medicinal composition containing the compound or the like.

(続薬有)



135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP), 小沼悦郎 (ONUMA, Etsuro) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP), 川田 洋充 (KAWATA, Hiromitsu) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP), 谷口 健治 (TANIGUCHI, Kenji) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 社本 一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,

LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

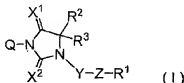
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明により、式 (I)

【化1】



【式中、Qは、

【化2】



または



であり; Aは、水素原子、ハロゲン原子、-ORa、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基であり; Eは、独立に、C₁₋₆アルキル基から選択され; mは0~3の整数から選択され; R²およびR³は、独立に、C₁₋₆アルキル基から選択され; X¹およびX²は、独立に、OおよびSから選択され; Yは、アリーレン基、および2個の5もしくは6員単環式または8~10員縮合環式ヘテロ環式基から選択され; Zは、-CON(-Ra)-、-CO-、-COO-、-NRa-C(=NH)NRb-、-NRa-C(=N-CN)NRb-、-N(-Ra)COO-、-C(=NH)-、-SO₂-、-SO₂N(-Ra)-、-SO₂NR¹-、-N(-Ra)CO-、-N(-Ra)CON(-Rb)-、-N(COR¹)CO-、-N(-Ra)SO₂-、-N(SO₂R¹)SO₂-、-N(-Ra)-、または-N(-Ra)SO₂N(-Rb)-である]で表される化合物、その塩、そのプロドラッグ又はその溶媒和物が提供される。さらに、当該化合物などを含む医薬組成物なども提供される。

明 細 書

新規イミダゾリジン誘導体およびその用途

技術分野

- [0001] 本発明は、置換された環式基を3位に有するイミダゾリジン誘導体及び前記イミダゾリジン誘導体を有効成分として含有する医薬に関する。

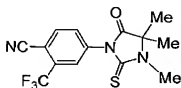
背景技術

- [0002] これまでに、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症及び多毛症において、男性ホルモンであるアンドロゲンが重要な役割を果たすことが明らかにされている。例えば、去勢された人や性腺不全症の人は、前立腺癌、及び前立腺肥大症をほとんど発症しないことが知られている。
- [0003] すでに抗アンドロゲン剤、すなわちアンドロゲン受容体のアンタゴニストとして、例えば、酢酸シプロテロン、酢酸クロルマジノン、フルタミド、ピカルタミドなどが用いられている。これらの抗アンドロゲン剤は、前立腺癌における薬物治療を始めとする多くの例で奏効し、主要な治療剤の一つとなっている。また、酢酸シプロテロンは、十代の人の座瘡の進行や禿頭の発生を抑制することが知られている。さらに、酢酸シプロテロンは、女性においては、男性化と脱毛症の治療に用いられている。フルタミド、ピカルタミドは、前立腺癌治療薬として使用されている。
- [0004] しかし、これらの抗アンドロゲン剤については、抗アンドロゲン剤が奏効しても2年から5年後にはほとんどの場合において再発症してしまうこと、またその際、アンドロゲン抵抗性が発現することが、問題点として知られている。
- [0005] さらに、フルタミドの活性本体であるヒドロキシフルタミドが $10\mu\text{mol/L}$ の濃度で、アンドロゲンレセプターの転写活性を上昇させることが報告されている。またフルタミドで治療を受けている前立腺癌患者におけるヒドロキシフルタミドの血中濃度は数 $\mu\text{mol/L}$ であるが、当該濃度はヒドロキシフルタミドがアゴニスト作用を示す濃度であることも報告されている(非特許文献1を参照)。
- [0006] また、去勢ラットに酢酸シプロテロン及び酢酸クロルマジノンを2週間連続投与すると、前立腺重量が増加することが報告されている(非特許文献2を参照)。また、フル

タミドおよびピカルタミドについては、肝毒性などの副作用の報告例もある。従って、十分なアンタゴニスト作用を有し、かつこれらの問題点が解決された抗アンドロゲン剤が望まれている。

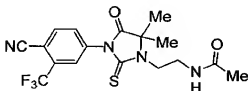
[0007] 一方、抗男性ホルモン活性を有するフェニルイミダゾリジン類としては、特開平4-308579号公報(特許文献1)、それに対応するヨーロッパ公開第494819号公報(特許文献2)に記載された下記式で表される化合物などが知られている。

[0008] [化1]



[0009] 抗アンドロゲン活性を有する置換フェニルイミダゾリジンとしては、特表平10-510845号公報(特許文献3)、それに対応する国際公開WO97/00071号公報(特許文献4)に記載された下記式で表される化合物などが知られている。

[0010] [化2]



[0011] しかしこれらの化合物も、既存の抗アンドロゲン剤が有する問題を解決する手段とは成り得ていない。

[0012] ところで、環式基を含む置換基を3位に有する公知のイミダゾリジン誘導体には、国際公開WO2004/031160号公報(特許文献5)、国際公開WO2004/070050号公報(特許文献6)に記載の化合物が知られているが、いずれの文献も抗アンドロゲン作用についての記載はない。

特許文献1:特開平4-308579号公報

特許文献2:欧州特許出願公開第494819号明細書

特許文献3:特表平10-510845号公報

特許文献4:国際公開第97/00071号パンフレット

特許文献5:国際公開WO2004/031160号パンフレット

特許文献6:国際公開WO2004/070050号パンフレット

非特許文献1:J. Biol. Chem.、第270巻、第19998-20003頁、1995年

非特許文献2:日内分泌会誌、第66巻、第597-606頁、1990年

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0013] 本発明の一つの目的は、医薬として有用な活性、特に抗アンドロゲン活性を有する、置換されたアルキル基を3位に有するイミダゾリジン誘導体、その医薬的に許容な塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供することである。

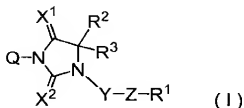
[0014] 本発明の別の目的は、上記イミダゾリジン誘導体を含む医薬を提供することである。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは、上記課題を解決することを目的として、鋭意研究を重ねた結果、式(1)で表される、環式基を3位に有するイミダゾリジン誘導体が抗アンドロゲン活性を示し、なおかつアゴニスト活性を全くあるいはほとんど示さないことを見だし、本発明を完成させた。

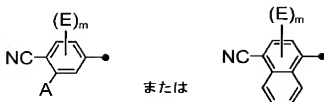
[0016] すなわち、本発明の1つの側面によれば、式(1)：

[0017] [化3]



[0018] [式中、Qは、

[0019] [化4]



[0020] であり;

Aは、水素原子、ハロゲン原子、 -ORa 、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基であり;

Eは、独立に、 C_{1-6} アルキル基から選択され;

mは0~3の整数から選択され;

R^2 および R^3 は、独立に、 C_{1-6} アルキル基から選択され;

X^1 および X^2 は、独立に、OおよびSから選択され;

Yは、アリーレン基、および2価の5もしくは6員単環式または8~10員縮合環式ヘテロ環式基から選択され;当該アリーレン基およびヘテロ環式基は、 E^1 から独立に選択される1~3個の置換基により置換されていてもよく;

E^1 は、独立に、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、シアノ基、 C_{1-4} アルコキシ基、カルバモイル基、 C_{1-4} アルキルカルバモイル基、ジ(C_{1-4} アルキル)カルバモイル基、アミノ基、 C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、スルファモイル基、 C_{1-4} アルキルスルファモイル基、およびジ(C_{1-4} アルキル)スルファモイル基から選択され;

Zは、 -CON(-Ra)- 、 -CO- 、 -COO- 、 $\text{-NRa-C(=NH)N(-Rb)-}$ 、 -NRa-C(=N-CN)NRb- 、 -N(-Ra)COO- 、 -C(=NH)- 、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 、 $\text{-SO}_2\text{N(-Ra)-}$ 、 $\text{-SO}_2\text{N(-R}^1\text{)-}$ 、 -N(-Ra)CO- 、 -N(-Ra)CON(-Rb)- 、 $\text{-N(-COR}^1\text{)CO-}$ 、 $\text{-N(-Ra)SO}_2\text{-}$ 、 $\text{-N(SO}_2\text{R}^1\text{)SO}_2\text{-}$ 、 $\text{-N(-Ra)SO}_2\text{N(-Rb)-}$ 、または $\text{-N(-Ra)SO}_2\text{N(-Rb)-}$ であり;

R^1 は、独立に、水素原子、水酸基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいヘテロ環式基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいA

リール基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₈ シクロアルキル基、またはBから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₈ シクロアルケニル基であり;

Bは、独立に、C₁₋₄ アルキル基(ただし、R¹がC₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基のときは除く)、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソ基、 $-\text{CONRa}^1\text{Rb}^1$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{CORb}$ 、 $-\text{NRa}^1\text{Rb}^1$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{SO}_2\text{Rb}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRa}^1\text{Rb}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{Ra}$ 、 $-\text{COORa}$ 、 $-\text{ORa}$ 、アリール基、ヘテロ環式基、C₃₋₈ シクロアルキル基、およびC₃₋₈ シクロアルケニル基(ここで、アリール基、ヘテロ環式基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、およびC₃₋₈ シクロアルケニル基は、C₁₋₄ アルキル基またはC₁₋₄ アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、 $-\text{COORa}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい。)から選択され;

RaおよびRbは、独立に、水素原子、 $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OM})_2$ 、C₁₋₆ アルキル基およびC₁₋₆ アルキルカルボニル基から選択され、ここで、当該アルキル基およびアルキルカルボニル基は、水酸基、C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{NRa}^1\text{Rb}^1$ 、 $-\text{COORa}^1$ 、アリール基およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、Mは水素原子または金属イオンであり;

Ra¹およびRb¹は、独立に、水素原子およびC₁₋₆ アルキル基から選択され、ここで、当該アルキル基は、水酸基、C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、アリール基およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、または

Ra¹およびRb¹はそれらが結合する窒素原子と一緒に、含窒素ヘテロ環式基を形成してもよく、ここで当該ヘテロ環式基はC₁₋₆ アルキル基およびカルボキシ基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく;

ただし、Yがヘテロ環式基でありX¹およびX²がOのとき、mは0ではなく;

Yがアリーレン基のとき、

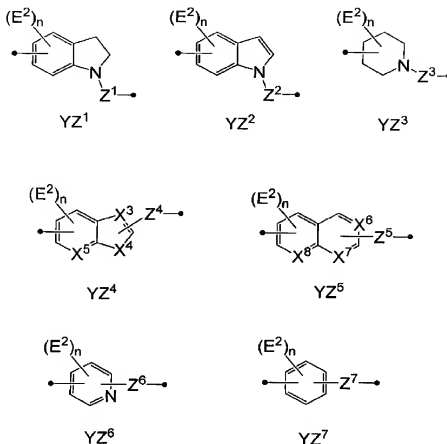
Zは $-\text{CON}(-\text{Ra})-$ または $-\text{CO}-$ ではなく;

$-\text{Z}-\text{R}^1$ はアリールスルホニル基、アミノ基、C₁₋₆ アルキルアミノ基またはジ(C₁₋₆ アルキル)アミノ基ではない]

で表される化合物、その塩、そのプロドラッグまたはその溶媒和物が提供される。

[0021] 本発明の別の側面によれば、上記の式(I)において、 $-Y-Z-$ が下記の $YZ^1 \sim YZ^7$ ：

[0022] [化5]



[0023] [式中、nは0～3の整数から選択され；

E^2 は、独立に、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、シアノ基、 C_{1-4} アルコキシ基、カルバモイル基、 C_{1-4} アルキルカルバモイル基、ジ(C_{1-4} アルキル)カルバモイル基、アミノ基、 C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、スルファモイル基、 C_{1-4} アルキルスルファモイル基、およびジ(C_{1-4} アルキル)スルファモイル基から選択され；

X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 は、独立して、CHおよびNから選択され、但し、 X^6 、 X^7 および X^8 は同時にCHではなく；

X^4 は、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、または $-N(-W)-$ であり、ただし、 X^2 および X^5

がともにCHの場合、 X^4 は $-CH_2-$ ではなく;

Wは、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 $-SO_2 Ra$ 、 $-SO_2 NRa^1 Rb^1$ 、または $-CORa$ であり;

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 および Z^7 は、 $-CON(-Ra)-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-N Ra-C(=NH)NRb-$ 、 $-NRa-C(=N-CN)NRb-$ 、 $-N(-Ra)-COO-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2 N(-Ra)-$ 、 $-SO_2 NR^1-$ 、 $-N(-Ra)CO-$ 、 $-N(-Ra)CON(-Rb)-$ 、 $-N(COR^1)CO-$ 、 $-N(-Ra)SO_2-$ 、 $-N(SO_2 R^1)SO_2-$ 、 $-N(-Ra)-$ 、または $-N(-Ra)SO_2 N(-Rb)-$ であり;

ただし、上記 X^1 および X^2 がともにOであり、 $-Y-Z-$ が $YZ^1 \sim YZ^6$ のいずれかである場合、mは0ではない]

から選択される、上記式(I)の化合物、その塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物が提供される。

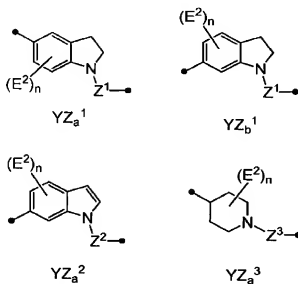
[0024] ここで、好適には、Aには、例えば、水素原子、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、塩素原子、およびメトキシ基などが含まれる。また、本発明の1つの実施態様において、 X^1 がOであり、かつ X^2 がOまたはSである。本発明の別の実施態様において、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 および Z^7 は、 $-CONH-$ 、 $-COO-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NH-COO-$ 、 $-N(COR^1)CO-$ 、 $-NHC(=NH)NH-$ 、 $-NHC(=N-CN)NH-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2 NH-$ 、および $-NHOSO_2-$ から選択される。本発明のさらに別の実施態様において、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、 $-CON(-Ra)-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2 N(-Ra)-$ 、および $-SO_2 N(-R^1)-$ から選択され; Z^4 および Z^6 は、 $-N(-Ra)CO-$ 、 $-N(-Ra)CO-O-$ 、 $-N(-Ra)CON(-Rb)-$ 、 $-N(COR^1)CO-$ 、 $-N(-Ra)-SO_2$ および $-SO_2-$ から選択され; Z^5 は、 $-N(-Ra)CON(-Rb)-$ 、 $-N(-Ra)CO-$ 、 $-SO_2 N(-Ra)-$ 、 $-SO_2 N(-R^1)-$ 、 $-N(-Ra)SO_2-$ 、 $-N(SO_2 R^1)SO_2-$ 、および $-NRa-$ から選択され; Z^7 は、 $-NRa-C(=NH)NRb-$ 、 $-NRa-C(=N-CN)-NRb-$ 、 $-N(-Ra)CO-$ 、 $-N(-Ra)CON(-Rb)-$ 、 $-N(COR^1)CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2 N(-Ra)-$ 、 $-SO_2 N(-R^1)-$ 、 $-N(-Ra)SO_2-$ 、 $-N(-Ra)SO_2 N(-Rb)-$ 、 $-N(-SO_2 R^1)SO_2-$ 、および $-N(-Ra)-$ から選択される。

[0025] 本発明において、Mに定義される金属イオンの例としては、Li、Na、K、などのアルカリ金属イオンが挙げられる。

[0026] また、上記式(I)においてYは、イミダゾリジン上の窒素原子と単結合で結合し、さらにZと単結合で結合する2価の基であり、好適な-Y-Z-には、例えば：

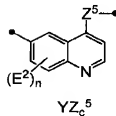
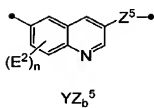
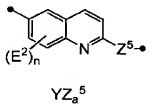
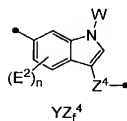
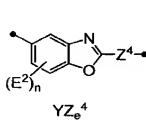
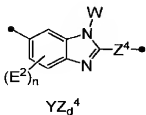
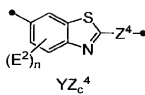
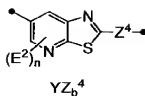
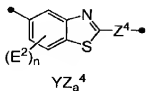
(i) 以下の式で表される YZ^1 、 YZ^2 および YZ^3 ：

[0027] [化6]



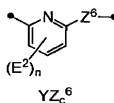
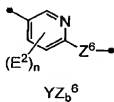
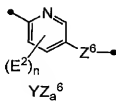
[0028] (ii) 以下の式で表される YZ^4 および YZ^5 ：

[0029] [化7]



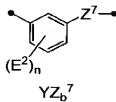
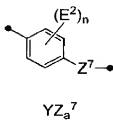
[0030] (iv) 以下の式で表されるYZ⁶:

[0031] [化8]



[0032] (v) 以下の式で表されるYZ⁷:

[0033] [化9]



- [0034] が含まれる。 $-Y-Z-$ は、好ましくは、 YZ_a^3 、 YZ_a^4 、 YZ_b^4 、 YZ_c^4 、 YZ_d^4 、 YZ_a^5 、 YZ_b^5 、 YZ_a^7 、または YZ_b^7 である。
- [0035] 上記 YZ^1 、 YZ^2 および YZ^3 における Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、好適には、 $-\text{CON}(-\text{Ra})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(-\text{Ra})-$ 、および $-\text{SO}_2\text{N}(-\text{R}^1)-$ から選択され、上記 YZ^4 および YZ^5 における Z^4 および Z^5 は、好適には、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{CON}(-\text{Rb})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(-\text{Ra})-$ 、および $-\text{SO}_2\text{N}(-\text{R}^1)-$ から選択される。さらに、上記 YZ^6 における Z^6 および Z^7 は、好適には、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{CON}(-\text{Rb})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(-\text{Ra})-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(-\text{R}^1)-$ 、および $-\text{N}(-\text{Ra})\text{SO}_2-$ から選択される。
- [0036] また、上記 $YZ^1 \sim YZ^7$ における E^2 は、好適には、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、およびカルバモイル基から、より好ましくは水酸基、塩素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、およびカルバモイル基から選択される。
- [0037] 本発明の一つの実施態様において、 E^2 は好ましくは C_{1-4} アルキル基またはハロゲン原子であり、より好ましくはメチル基、塩素原子またはフッ素原子である。
- [0038] 本発明の一つの実施態様において、 n は好ましくは0または1である。
- [0039] 本発明の一つの実施態様において、 R^1 は、水素原子、アミノ基、 C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル基、ピペラジニル基、ピペラジニル C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルピペラジニル基、(C_{1-4} アルキルピペラジニル) C_{1-4} アルキル基、(C_{1-4} アルキルピペラジニル) C_{1-4} アルコキシ基、ピペリジル基、 C_{1-4} アルキルピペリジル基、(C_{1-4} アルキルピペリジル) C_{1-4} アルキル基、アミノ C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ基、アミノアルコキシ基、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルコキシ基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいピリジル基、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいチエニル基、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいイミダゾリル基、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいモルホリニル基、モルホリニル C_{1-4} アルキル基、チエニル C_{1-4} アルキル基、フェニル基、フ

エニル C_{1-4} アルキル基、ハロゲンフェニル基、 C_{1-4} アルコキシフェニル基、ヒドロキシフェニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、ヒドロキシ C_{3-7} シクロアルキル基、ヒドロキシ C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、または C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基である。

- [0040] 本発明の別の実施態様において、 R^1 が、水素原子、アミノ基、 C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル基、ジヒドロキシ C_{1-4} アルキル基、トリヒドロキシ C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル基、ピペラジニル基、ピペラジニル C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルピペラジニル基、(C_{1-4} アルキルピペラジニル) C_{1-4} アルキル基、ピペリジニル基、 C_{1-4} アルキルピペリジニル基、(C_{1-4} アルキルピペリジニル) C_{1-4} アルキル基、アミノ C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピリジニル基、チエニル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、ピペラジニル C_{1-4} アルキル基、ピペリジニル C_{1-4} アルキル基、ピロリジニル C_{1-4} アルキル基、モルホリニル C_{1-4} アルキル基、チエニル C_{1-4} アルキル基、フェニル基、フェニル C_{1-4} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルケニル基、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、または C_{3-7} シクロアルケニル C_{1-4} アルキル基である(当該ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピリジニル基、チエニル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、フェニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルケニル基は、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、または $-COORa$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、ここでRaは既に定義のとおりである)。

- [0041] 本発明の別の実施態様において、 R^1 は、水素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基、 n -ブチル基、 i -ブチル基、 sec -ブチル基、 t -ブチル基、ピペラジニ-1-イル基、(ピペラジニ-1-イル)メチル基、4-メチルピペラジニ-1-イル基、(4-メチルピペラジニ-1-イル)メチル基、(2, 5-ジメチルピペラジニ-1-イル)メチル基、(4-イソプロピルピペラジニ-1-イル)メチル基、ピペリジニ-1-イル基、4-メチルピペリジニ-1-イル基、(ピペリジニ-1-イル)メチル基、(4-メチルピペリジニ-1-イル)メチル基、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、 i -プロポキシ基、(3-ヒドロキシ)プロポキシ基、(2-ジメチルアミノ)エトキシ基、(3-ジメチルアミノ)プロポキシ基、(4-ヒドロキシ)ブトキシ基、2-アミノエ

トキシ基、2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)エトキシ基、2-ビリジル基、3-ビリジル基、4-ビリジル基、2-チエニル基、2-イミダゾリル基、1-メチル-2-イミダゾリル基、2-ピラジニル基、4-モルホリニル基、(4-モルホリニル)メチル基、フェニル基、ベンジル基、シクロプロピル基、シクロプロピル-メチル基、シクロペンチル-メチル基、またはシクロヘキシルメチル基である。好適には、R¹には、例えば、水素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、(ピペラジーン-1-イル)メチル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、(3-ヒドロキシ)プロポキシ基、2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)エトキシ基などが含まれる。

[0042] R¹の任意の置換基であるBは、例えば、ハロゲン原子、オキシ基、カルバモイル基、C₁₋₄アルキルカルバモイル基、ジ(C₁₋₄アルキル)カルバモイル基、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、C₁₋₄アルキルスルファモイル基、ジ(C₁₋₄アルキル)スルファモイル基、C₁₋₄アルキルスルホニル基、カルボキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基、およびチアゾリル基(当該ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基、チアゾリル基は、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、および-COORaから選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、ここでRaは既に定義したとおりである)から独立に選択される。好適には、Bは、水酸基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、カルボキシ基、ホルムアミド基、アセトアミド基、メチルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、メチルスルホニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基またはチアゾリル基(当該ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、

モルホリニル基、チエニル基、チアゾリル基は、水酸基、メチル基、エチル基、カルボキシル基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)から選択される。

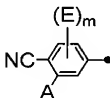
[0043] さらに、本発明の1つの実施態様において、 R^2 および R^3 はともにメチル基である。

[0044] 本発明において、RaおよびRbには、例えば、メキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基などの C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基；ベンジルオキシメチルなどの C_{7-14} アラルキルオキシ C_{1-6} アルキル基；ベンジル基、4-メキシベンジル基などの C_{7-14} アラルキル基、ベンジルオキシカルボニル基などの C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル基、メタンスルホニル基などの C_{1-6} アルキルスルホニル基およびp-トルエンスルホニル基などのアリールスルホニル基など含まれる。

[0045] なお本発明において、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-SO_2Rb$ における R^1 、RaおよびRbは水素原子以外であることが望ましい。

[0046] 本発明においてQは、好ましくは下記の式：

[0047] [化10]



[0048] [式中、A、mおよびEは既に定義したとおりである]

で表される基である。ここで、前記式中Aは、好ましくはトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、 $-OR^a$ 、または C_{1-4} アルキル基であり、より好ましくはトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、または $-OR^a$ である。mは好ましくは0または1であり、より好ましくは0である。また、Eは好ましくはメチル基がである。

[0049] 本発明のその他の側面により、

4-[3-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンズニトリル；

4-[3-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オ

キソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(1-プロパンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-3-メチルベンゾニトリル

;

4-[3-(1-プロパンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 エチルエステル;

4-{4,4-ジメチル-3-[1-(3-メチルブチル)-ピペリジン-4-イル]-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル}-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル ;

4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル ;

4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メキシベンゾニトリル ;

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア ;

{5-[3-(4-シアノ-3-メキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア ;

{5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア ;

N-{2-クロロ-4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-フェニル}-2-ピペラジン-1-イルアセタミド ;

4-[3-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル ;

4-[3-(3-イソプロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル ;

4-[3-(3-エトキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メキシベンゾニトリル ;

4-[3-(3-イソプロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メキシベンゾニトリル ;

4-[3-(3-n-プロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メキシベンゾニトリル ;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル

ル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 3-ヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 メチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 3-ジメチルアミノプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 4-ヒドロキシブチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチルエステル;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルバミン酸 (2-ジメチルアミノエチル)アミド;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-アミノエチルエステル;

4-[3-(1-エチルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-n-プロピルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-エチルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(1-n-プロピルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(1-エチルアミノスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-{3-[1-(2-ジメチルアミノエチル)アミノスルホニルピペリジン-4-イル]-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル}-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

N-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}グアニジン;

4-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

1-{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}-3-(2-ジメチルアミノエチル)ウレア;

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

1-{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア;

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2-ジメチルアミノエチル)ウレア;

1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)ウレア;

1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸 2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

N-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-

ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}スクシニアミド
;

3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;および

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ピロリジン-1-イルエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジエチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-モルホリン-4-イルエチルエステル;

N-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}グアニジン;

3-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

N-アセチル-3-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 (2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 (2S, 3S)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 3-ヒドロキシ-2, 2-ビスヒドロキシメチルプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 3-ヒドロキシプロピルエステル;

1-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-2-シアノグアニジン;

N-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-C, C, C-トリフルオロメタンスルホンアミド;

2-アミノ-N4-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}コハク酸アミド;

2-アミノ-N1-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}コハク酸アミド;

N-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}コハク酸アミド;

4-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}酪酸;

4-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}酪酸アミド;
3-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}プロピオン酸;

3-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}プロピオン酸アミド;

コハク酸 モノ-(2-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイルオキシ}エチル)エステル;

ジメチルアミノ酢酸 2-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイルオキシ}エチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 3-ジエチルアミノプロピルエステル;

L-リジン 2-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイルオキシ}エチルエステル;

2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

N-アセチル-2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;
および

N-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ペンゾチアゾール-2-イル}-C, C, C-トリフルオロメタンスルホンアミド;

から選択される化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物が提供される。

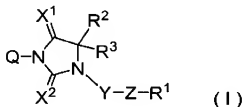
[0050] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(I)の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含む医薬が提供される。

[0051] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(I)の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含む医薬組成物、抗アンドロゲン剤、または、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症及び多毛症から選択される疾患の予防または治療剤が提供される。

[0052] さらに本発明の別の側面によれば、アンドロゲン受容体アンタゴニストとして作用する医薬の製造における、上記式(I)の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物の使用もまた提供される。

[0053] 本発明のさらに別の側面によれば、式(I)：

[0054] [化11]

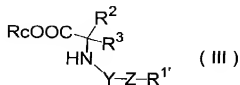


[0055] [式中、Q、X¹、X²、Y、Z、R¹、R²およびR³は、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりである]

で表される化合物を製造する方法であって、

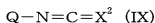
式(III)：

[0056] [化12]



[0057] [式中、Y、Z、R²およびR³は、既に定義されたとおりであり、R^{1'}は既に定義されたR¹であり、ここで、R^{1'}が水酸基、カルボキシ基、アミノ基、またはC₁₋₄アルキルアミノ基を含む場合はこれらの基は保護基により保護されていてもよく、Rcは、水素原子またはC₁₋₆アルキル基であり、当該アルキル基はハロゲン原子、アリール基、C₁₋₆アルコキシ基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい]

で表される化合物を、下記式 (IX) :

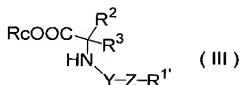


[式中、QおよびX²は既に定義したとおりである]

で表される化合物と反応させる工程を含み、さらに保護基を除去する工程を含んでもよい、前記製造方法もまた提供される。ここで、保護基の除去は、当該技術分野の当業者に修角方法により行うことができ、例えば、アミド系もしくはエステル系保護基は、酸もしくは塩基による加溶媒分解 (例えば、加水分解など)、またはベンジル基などのアリールアルキル系保護基は、触媒 (例えば、パラジウム触媒など) 存在下での水素添加もしくはジクロロジシアノキノンをを用いての脱水素化により除去することができる。

[0058] また、本発明の1つの側面によれば、式 (III) :

[0059] [化13]



[0060] [式中、Rc、Y、Z、R^{1'}、R²およびR³は、既に定義されたとおりである]

で表される化合物が提供される。ここで、R^{1'}に含まれる「保護基」としては、一般に水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基の保護基として使用される基であれば特に限定なく用いることができる。たとえば、水酸基の保護基の例としては、ホルミル基、アセチル基、メキシカルボニル基、トリクロアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、アリルオキシカルボニル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、i-ブ

ロピルジメチルシリル基、メチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、メトキシエトキシメチル基、ビス(2-クロロエトキシ)メチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、4-メトキシテトラヒドロピラニル基、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフラニル基、1-エトキシエチル基、メトキシイソプロピル基、*t*-ブチル基、アリル基、エトキシエチル基、1-(2-クロロエトキシ)エチル基、1-メチル-1-メトキシエチル基、2-(フェニルセレネニル)エチル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-トルエンシルボニル基、*t*-ブチルチオメチル基、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、*p*-メトキシベンジルオキシメチル基、*p*-クロロベンジルオキシメチル基、(4-メトキシフェノキシ)メチル基、グアイアコルメチル基、*t*-ブトキシメチル基、4-ペンテニルオキシメチル基、シロキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、フェニルチオメチル基、シクロプロピルメチル基、3-ブromoテトラヒドロピラニル基、1-メトキシシクロヘキシル基、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル S, S-ジオキシド基、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル基、1, 4-ジオキサセン-2-イル基、フェナシル基、*p*-ブromoフェナシル基、9-アントリルメチル基、1-メチル-ベンジルオキシエチル基、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2-トリメチルシリルエチル基、2, 2-ジクロロ-1, 1-ジフルオロエチル基、イソプロピル基、シクロヘキシル基、*p*-クロロフェニル基、*p*-メトキシフェニル基、2, 4-ジニトロフェニル基、ヘプタフルオロ-*p*-トルイル、テトラフルオロ-4-ピリジル、3, 4-ジメトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、*p*-クロロベンジル基、*p*-ブromoベンジル基、2, 6-ジクロロベンジル基、2, 6-ジメチルベンジル基、*p*-シアノベンジル基、*p*-フェニルベンジル基、4-(ジメチルアミノカルボニル)ベンジル基、2-ピコリル基、4-ピコリル基、3-メチル-2-ピコリル N-オキシド基、ジフェニルメチル基、*p*, *p'*-ジニトロベンズヒドリル基、5-ジベンゾスベリル基、トリフェニルメチル基、 α -ナフチルジフェニルメチル基、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル基、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル基、トリ(*p*-メトキシフェ

ニル)メチル基、4-(4'-ブロモフェナシルオキシ)フェニルジフェニルメチル基、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル基、4, 4', 4''-トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル基、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル基、3-(イミダゾール-1-イルメチル)ビス(4', 4''-ジメキシフェニル)メチル基、1, 1'-ビス(4-メキシフェニル)-1'-ビレニルメチル基、9-アントリル基、9-(9-フェニル)キサンテニル基、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル基、1, 3-ベンゾジチオラン-2-イル基、ベンズインチアゾリル S, S'-ジオキシド基、ジエチルインプロピルシリル基、ジメチルテキシルシリル基、トリベンジルシリル基、トリ-p-キシリルシリル基、トリフェニルシリル基、ジフェニルメチルシリル基、t-ブチルメキシフェニルシリル基、プチリル基、パレリル基、レプリニル基、ベンゾイルホルミル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、メトキシアセチル基、トリフェニルメトキシアセチル基、フェノキシアセチル基、p-クロロフェノキシアセチル基、フェニルアセチル基、4-メキシフェニルアセチル基、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセチル基、2, 4-ビス(1, 1'-ジメチルプロピル)フェノキシアセチル基、クロロジフェニルアセチル基、プロピオニル基、3-フェニルプロピオニル基、プチリル基、インプチリル基、4-アチドプチリル基、4-(メチルチオメキシ)プチリル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイル基、パレリル基、モノスクシノイル基、レプリニル(4-オキソペンタノイル)基、4, 4-(エチレンジチオ)ペンタノイル基、4-ニトロメチルペンタノイル基、ピパロイル基、アダマンチル基、クロニル基、4-メキシクロニル基、シクロヘキサンカルボニル基、4-ニトロベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、2-ヨードベンゾイル基、4-メキシベンゾイル基、p-フェニルベンゾイル基、2, 4, 6-トリフェニルベンゾイル基、o-(ジプロモメチル)ベンゾイル基、2-(メチルチオメキシメチル)ベンゾイル基、o-(メキシカルボニル)ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、9-フルオレンカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル基、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル基、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル基、2-(メチルチオメキシ)エトキシカルボニル基、プロボキシカルボニル基、インプロボキシカルボニル基、i-ブトキ

シカルボニル基、ピニロキシカルボニル基、アリロキシカルボニル基、p-ニトロフェニルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、ベンジルチオカルボニル基、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル基、(メチルチオ)チオカルボニル基、i-ブチルアミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、2-ホルミルベンゼンスルホニルオキシ基、ベンジルスルホニルオキシ基、トシル基、2, 4-ジニトロフェニルスルフェニルオキシ基、ジメチルホスフィニル基、ジメチルチオホスフィニル基、などが挙げられる。

- [0061] このうち好ましい保護基としては、ホルミル基、アセチル基、メキシカルボニル基、トリクロアセチル基、プロピオニル基、ピパロイル基、ベンゾイル基、アリルオキシカルボニル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、i-プロピルジメチルシリル基、メチル基、メキシメチル基、メチルチオメチル基、メキシエトキシメチル基、ビス(2-クロロエトキシ)メチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、4-メトキシテトラヒドロピラニル基、4-メキシテトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロチオフランニル基、1-エトキシエチル基、メキシイソプロピル基、t-ブチル基、アリル基、エトキシエチル基、1-(2-クロロエトキシ)エチル基、1-メチル-1-メキシエチル基、2-(フェニルセレネニル)エチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基などが挙げられる。

- [0062] また、カルボキシ基の適当な保護基の例としては、 C_{1-6} アルキルエステルを形成する C_{1-6} アルキル基; C_{7-14} アルキルエステルを形成する C_{7-14} アルキル基; C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルエステルを形成する C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、i-プロピル基、ピパロイル基、t-ブチル基、ベンジル基、メキシメチル基などが挙げられる。

- [0063] また、アミノ基、アルキルアミノ基の適当な保護基の例としては、メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基

、2-トリメチルシリルエチルオキシカルボニル基、2-クロロエチルオキシカルボニル基、2, 2-ジクロロエチルオキシカルボニル基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルオキシカルボニル基、t-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルチオカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、トリクロロアセチル基、ベンゾイル基、o-ニトロフェニルアセチル基、プロピオニル基、ビバロイル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、i-プロピルジメチルシリル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルオキシカルボニル基、9-(2, 7-ジブromo)フルオレニルメチルオキシカルボニル基、4-メトキシフェニルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルオキシカルボニル基、2-ブromoエチルオキシカルボニル基、2-ヨードエチルオキシカルボニル基、2, 2-ジブromoエチルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリブromoエチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチル-2-クロロエチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチル-2-ブromoエチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチル-2, 2-ジブromoエチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、1-(3, 5-ジt-ブチルフェニル)-1-メチルエチルオキシカルボニル基、2-(2'-ピリジル)エチルオキシカルボニル基、2-(4'-ピリジル)エチルオキシカルボニル基、2-(N, N-ジシクロヘキシルボキサミド)エチルオキシカルボニル基、1-アダマンチルオキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、1-イソプロピルアリルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、4-ニトロシンナミルオキシカルボニル基、8-キノリルオキシカルボニル基、ピペリジニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-クロロベンジルオキシカルボニル基、p-ブromoベンジルオキシカルボニル基、p-シアノベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、2, 4-ジクロロベンジルオキシカルボニル基、4-メチルスルフィニルベンジルオキシカルボニル基、9-アントリルメチルオキシカルボニル基、ジフェニルメチルオキシカルボニル基、2-メチルチオエチルオキシ

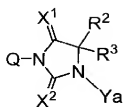
カルボニル基、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル基、2-(p-トルエン
スルホニル)エチルオキシカルボニル基、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチルオキシカ
ルボニル基、4-メチルチオフェニルオキシカルボニル基、2, 4-ジメチルチオフェ
ニルオキシカルボニル基、2-ホスフィノエチルオキシカルボニル基、2-トリフェニル
ホスホニオイソプロピルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチル-2-シアノエチルオキ
シカルボニル基、m-クロロ-p-アセチルベンジルオキシカルボニル基、p-(ジヒド
ロキシボリル)ベンジルオキシカルボニル基、5-ベンズイソキサゾリルメチルオキシカ
ルボニル基、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルオキシカルボニル基、
m-ニトロフェニルオキシカルボニル基、3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル
基、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェニル(o-ニトロ
フェニル)メチルオキシカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、p-トルエンスルホ
ニルアミノカルボニル基、フェニルアミノチオカルボニル基、t-アミルオキシカルボニ
ル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロ
ヘキシルオキシカルボニル基、シクロプロピルメチルオキシカルボニル基、p-デシル
オキシベンジルオキシカルボニル基、ジイソプロピルメチルオキシカルボニル基、2,
2-ジメトキシカルボニルビニルオキシカルボニル基、o-(N, N-ジメチルカルボキ
サミド)ベンジルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチル-3-(N, N-ジメチルカルボ
キサミド)プロピルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチルプロピニルオキシカルボニル
基、ジ(2-ピリジル)メチルオキシカルボニル基、2-フラニルメチルオキシカルボニ
ル基、イソボルニルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、イソニコチ
ニルオキシカルボニル基、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル
基、1-メチルシクロブチルオキシカルボニル基、1-メチルシクロヘキシルオキシカ
ルボニル基、1-メチル-1-シクロプロピルメチルオキシカルボニル基、1-メチル
-1-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチルオキシカルボニル基、1-メチル-1-(p-
フェニルアゾフェニル)エチルオキシカルボニル基、1-メチル-1-フェニルエチル
オキシカルボニル基、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルオキシカルボニル基、p-
(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル基、2, 4, 6-トリ-t-ブチルフェニル
オキシカルボニル基、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルオキシカルボニル基、2,

4, 6-トリメチルベンジルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、フェニルアセチル基、3-フェニルプロピオニル基、ピコリノイル基、p-フェニルベンゾイル基、o-ニトロフェノキシアセチル基、アセトアセチル基、(N-ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチル基、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロピオニル基、3-(o-ニトロフェニル)プロピオニル基、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロピオニル基、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロピオニル基、4-クロロブチル基、3-メチル-3-ニトロブチル基、o-ニトロシナモイル基、o-ニトロベンゾイル基、o-(ベンゾイルオキシメチル)ベンゾイル基、フタルイミド、ジチアスクシンイミド、2, 3-ジフェニルマレイミド、2, 5-ジメチルピロールイミド、メチル基、アリル基、[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル基、3-アセトキシプロピル基、ベンジル基、ジ(4-メトキシフェニル)メチル基、5-ジベンゾスベリル基、トリフェニルメチル基、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル基、9-フェニルフルオレニル基、フェロセニルメチル基、1, 1-ジメチルチオメチレン、ベンジリデン、p-メトキシベンジリデン、ジフェニルメチレン、[(2-ピリジル)メチル]メチレン、N, N-ジメチルアミノメチレン、イソプロピリデン、p-ニトロベンジリデン、サリチリデン、5-クロロサリチリデン、(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレン、シクロヘキシリデンなどが挙げられる。

[0064] 好ましい例としては、メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエチルオキシカルボニル基、2-クロロエチルオキシカルボニル基、2, 2-ジクロロエチルオキシカルボニル基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルオキシカルボニル基、t-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルチオカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、トリクロロアセチル基、ベンゾイル基、o-ニトロフェニルアセチル基、プロピオニル基、ビバロイル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、i-プロピルジメチルシリル基などが挙げられる。

[0065] 本発明の別の側面によれば、式(VII)：

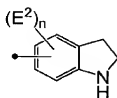
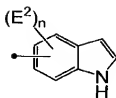
[0066] [化14]



(VII)

[0067] [式中、Y_aが、下式:

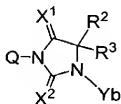
[0068] [化15]

Y_a¹Y_a²Y_a³

[0069] から選択され、X¹、X²、R²、R³、Q、E²、およびnは、既に定義されたとおりである]
で表される化合物が提供される。

[0070] 本発明のさらなる側面によれば、式(VII) :

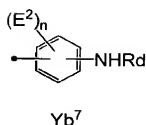
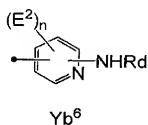
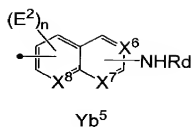
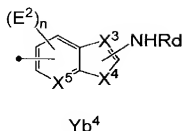
[0071] [化16]



(VIII)

[0072] [式中、Y_bが、下式:

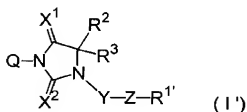
[0073] [化17]



[0074] から選択され、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 E 、および n は、既に定義されたとおりであり、 R_d は、水素原子または C_{1-6} アルキル基である]で表される化合物が提供される。

[0075] 本発明のさらなる側面によれば、式(1'):

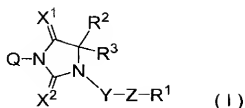
[0076] [化18]



[0077] [式中、 Q 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 Z 、 R^2 および R^3 は、既に定義されたとおりであり、 $R^{1'}$ は既に定義された R^1 であり、ここで、 $R^{1'}$ が水酸基、アミノ基または C_{1-4} アルキルアミノ基を含む場合はこれらの基は保護基により保護されていてもよい]で表される化合物が提供される。

[0078] 本発明のさらなる側面によれば、式(1):

[0079] [化19]

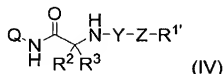


[0080] [式中、Q、X²、Y、Z、R¹、R²およびR³は、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりであり、X¹はOである]

で表される化合物を製造する方法であって、

式(IV)：

[0081] [化20]



[0082] [式中、Q、Y、Z、R²およびR³は、既に定義されたとおりであり；

R^{1'}は前記R¹と同様に定義され、ここで、R^{1'}が水酸基、カルボキシ基、アミノ基またはC₁₋₄アルキルアミノ基を含む場合はこれらの基は保護基により保護されていてもよい]

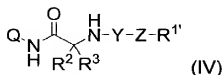
で表される化合物を、カルボニル化試薬またはチオカルボニル化試薬と反応させる工程を含み、さらに保護基を除去する工程を含んでもよい、前記製造方法が提供される。ここで、R^{1'}が含まうる保護基については、上記式(III)のR^{1'}について定義したとおりである。本製造方法において使用されうるカルボニル化剤の例には、クロロギ酸フェニル、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾールなどが含まれ、使用されうるチオカルボニル化剤の例には、フェニルクロロチオホルメート、チオホスゲン、チオカルボニルジイミダゾールなどが含まれる。

[0083] また、本製造方法においては、適当な不活性溶媒および塩基を使用することができ、具体的には後述の製造方法Oの第O3工程と同様の溶媒、塩基および反応条件

を使用することができる。

[0084] 本発明のさらなる側面によれば、式(IV)：

[化21]



[0086] [式中、Q、Y、Z、R^{1'}、R²およびR³は、請求項30において定義されたとおりである]
で表される化合物が提供される。

[0087] 本発明の実施態様において、式(I)、(I')および(III)における-Y-Z-が既に定義されたYZ¹、YZ²またはYZ³である場合、Z¹、Z²およびZ³は、例えば、-COO-、-CO-、-SO₂-、-SO₂NH-、または-CONH-であり、好ましくは、-COO-、-SO₂-、-SO₂NH-、または-CONH-であり；R^{1'}は、例えば、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、アミノアルキル基、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基であつてもよい。

[0088] 本発明の実施態様において、式(I)、(I')および(III)における-Y-Z-が既に定義されたYZ⁴、YZ⁵、YZ⁶またはYZ⁷である場合、Z⁴およびZ⁵は、例えば、-NHCO-、-NHCONH-、-NH-COO-、-N(COR¹)CO-、-NHSO₂-または-SO₂-であり、より好ましくは-NHCONH-、-NH-COO-、-NHSO₂-または-SO₂-であり；

Z⁶およびZ⁷は、例えば、-NHCO-、-NHCONH-、-NHC(=NH)NH-、NHC(=N-CN)NH-、-NHCOO-、-SO₂-、-SO₂NH-、または-NHSO₂-であり、より好ましくは-NHCONH-、-NHC(=NH)NH-、NHC(=N-CN)NH-、-NHCOO-または-SO₂NH-であり；

R¹は、例えば、水素原子、ヘテロ環式アルキル基、C₁₋₄アルキルヘテロ環式アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル基、ジ(C₁₋₄アルキル)ア

ミノ C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル基、フェニル基、水酸基、または C_{1-4} アルキル基であってもよい。

[0089] 本明細書において「 C_{1-4} アルキル基」とは、炭素数1〜4の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチルなどが含まれる。好ましい C_{1-4} アルキル基としては、例えば、直鎖状または分岐鎖状の炭素数1〜3のものが挙げられ、メチルおよびエチルが特に好ましい。

[0090] 本明細書において「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数1〜6の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、および2-エチルブチルなどが含まれる。好ましい C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基、例えば、直鎖状または分岐鎖状の炭素数1〜3のものが挙げられ、メチルおよびエチルが特に好ましい。

[0091] 本明細書において「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、炭素数3〜8の環状のアルキル基を意味する。 C_{3-8} シクロアルキル基には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが含まれ、好ましくは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

[0092] 本明細書において「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味する。 C_{1-6} アルコキシ基には、例えば、メキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、*n*-ヘキシルオキシ、4-メチルペンチオキシ、3-メチルペンチオキシ、2-メチルペンチオキシ、1-メチルペンチオキシ、3-エチルブトキシなどが含まれ、好ましくは、メキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシである。

[0093] 本明細書において「 C_{3-8} シクロアルキルオキシ基」とは、炭素数3〜8の環状のアル

キル基を有するシクロアルキルオキシ基を意味し、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシなどが含まれる。

[0094] 本明細書において「 C_{7-14} アラルキル」とはアリール基を含む炭素数が7~14のアリールアルキル基を意味する。 C_{7-14} アラルキルには、例えば、ベンジル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどが含まれ、好ましくは、ベンジルである。

[0095] 本明細書において「 C_{7-14} アラルキルオキシ」とは既に定義したアラルキル基を含む、炭素数が7~14のアリールアルキルオキシ基を意味し、例えば、ベンジルオキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシなどを意味する。

[0096] 本明細書において「アリール基」とは、炭素数6~10の芳香族炭化水素環を有するアリール基を意味する。アリール基には、例えば、フェニル、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどが含まれ、好ましくは、フェニルである。

[0097] 本明細書において「アリールオキシ基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数6~10の芳香族炭化水素基を有するアリールオキシ基を意味し、例えば、フェノキシ、1-ナフトキシおよび2-ナフトキシなどが含まれる。

[0098] 本明細書において「ヘテロアリールオキシ基」とは、ヘテロアリール部分として既に定義した酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む5~10員芳香族ヘテロ環式基を有するヘテロアリールオキシ基を意味し、例えば、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、インチアゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、インドリルオキシ、キノリルオキシ、インキノリルオキシなどが含まれる。好ましいヘテロアリールオキシ基は、5~6員ヘテロアリールオキシ基である。

[0099] 本明細書において「 C_{1-4} アルキルアミノ基」とは、アルキル部分として炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルアミノ基を意味する。 C_{1-4} アルキ

ルアミノ基には、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、*i*-プロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、*s*-ブチルアミノ、*i*-ブチルアミノ、および*t*-ブチルアミノなどが含まれ、好ましくは、メチルアミノまたはエチルアミノである。

- [0100] 本明細書において「ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ」とは、2つのアルキル部分として炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を意味し、当該2つのアルキル部分は同一でも異なってもよい。当該「ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ」には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ*n*-プロピルアミノ、ジ*i*-プロピルアミノ、ジ*n*-ブチルアミノ、メチル-*n*-ブチルアミノ、メチル-*s*-ブチルアミノ、メチル-*i*-ブチルアミノ、メチル-*t*-ブチルアミノ、エチル-*n*-ブチルアミノ、エチル-*s*-ブチルアミノ、エチル-*i*-ブチルアミノ、エチル-*t*-ブチルアミノ、などが含まれ、好ましくは、ジメチルアミノまたはジエチルアミノである。

- [0101] C₁₋₄アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などが挙げられ、メトキシカルボニル基が好ましい。C₇₋₁₄アラキルオキシカルボニル基としてはベンジルオキシカルボニル基、ナフチルメチルオキシカルボニル基などが挙げられ、ベンジルオキシカルボニル基が好ましい。

- [0102] 本明細書においてハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子などが挙げられる。

- [0103] 本明細書において含窒素ヘテロ環式基とは、完全に飽和であっても、部分的にもしくは完全に不飽和であってもよく、1つの窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含んでいてもよいヘテロ環式を意味し、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどが含まれ、特にピペリジン、ピペラジン、およびピロリジンが好ましい。

- [0104] 本明細書において「アリーレン基」は、6〜10員のアリーレン基を意味する。アリーレン基には、例えばフェニレン基およびナフチレン基などが含まれ、特にフェニレン基が好ましい。

- [0105] 本明細書において「2価の5もしくは6員単環式ヘテロ環式基」は、不飽和、部分的に不飽和または飽和の、完全に飽和、または芳香族であっても非芳香族であってもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原

子を含む5～6員の単環ヘテロ環式からなる2価の基またはそれ以上の価を有する基を意味し、当該2価の基を形成する単環ヘテロ環式には、例えばピロール環、チオフェン環、フラン環、ピリジン環、チアゾール環、ピラゾール環、インダゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピリミジン環、ウリジン環、ピラジン環、ピリダジン環などの不飽和単環ヘテロ環式；当該不飽和単環ヘテロ環式のジヒドロ体（例えば、ジヒドロピリジン環、ジヒドロピラジン環、ジヒドロフラン環など）；当該不飽和単環ヘテロ環式のテトラヒドロ体（例えば、テトラヒドロピリジン環、テトラヒドロピラジン環、テトラヒドロフラン環など）；およびピペリジン環、ピロリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環などの飽和単環ヘテロ環式などが含まれ、特に、ピペリジン環およびピリジン環が好ましい。

- [0106] 本明細書において「2価の8～10員縮合環ヘテロ環式基」は、不飽和、部分的に不飽和または飽和、完全に飽和、または芳香族であっても非芳香族であってもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含む8～10員の縮合環ヘテロ環式からなる2価の基を意味し、当該2価の基を形成する縮合環ヘテロ環式には、例えばインドール環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、キノリン環、イソキノリン環、ベンゾチアゾール環、イソチアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイソキサゾール環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、ピロロピリジン環などの不飽和縮合環ヘテロ環式；当該不飽和縮合環ヘテロ環式のジヒドロ体（例えば、ジヒドロインドール環、ジヒドロベンゾチオフェン環、ジヒドロベンゾフラン環など）および当該不飽和縮合環ヘテロ環式のテトラヒドロ体（例えば、テトラヒドロキノリン環など）が含まれ、特に、ベンゾチアゾール環、インドール環、ジヒドロインドール環が好ましく、ベンゾチアゾール環がより好ましい。

- [0107] 本明細書において「含窒素ヘテロ環式基」は、完全に飽和であっても、部分的にもしくは完全に不飽和であってもよい、または芳香族であっても非芳香族であってもよい、1以上の窒素原子を含みさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含んでいてもよい、不飽和、部分的に不飽和または飽和の8～10員のヘテロ環式を意味し、好ましくは4～7員のヘテロ環式である。含窒素ヘテロ環式の例には、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ホモピペリジン

環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピロール環、イミダゾール環およびピラゾール環などが含まれ、特に、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環およびモルホリン環が好ましい。

[0108] 本明細書において「ヘテロ環式基」とは、完全に飽和であっても、部分的にもしくは完全に不飽和であってもよい、または芳香族であっても非芳香族であってもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含む4〜7員のヘテロ環式基を意味し、例えば、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ヘキサメチレンイミノ、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、テトラヒドロチエニル、ジオキサニル、オキサチオラニル、ジオキサニルなどが含まれ、特に、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、ピラジニル、チエニルが好ましい。当該ヘテロ環式基の連結位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

[0109] 式(I)で表される化合物の医薬的に許容な塩とは、当該化合物と、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される、医薬品として使用されうる塩である。当該塩には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などである。

[0110] 本発明の「プロドラッグ」とは、生理条件下、酵素的または非酵素的分解によって、式(I)の化合物または製薬上許容されうるそれらの塩に変換される、式(I)の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では式(I)の化合物に変換されて存在するものである。本発明の式(I)の化合物にはそれ自体でプロドラッグとして作用するものも含まれ得るが、本発明における「プロドラッグ」には、医薬としてより好ましい特性を付与するために、当該化合物を

さらに誘導体化した化合物も含まれる。

[0111] 本発明の「プロドラッグ」には、例えば：

1) 式(I)の化合物が分子内に水酸基を有する場合、当該水酸基が保護基により保護された化合物；

2) 式(I)の化合物が分子内に—NH—基、またはアミノ基を有する場合、これらの基が保護基により保護された化合物；および

3) 式(I)の化合物が分子内にカルボキシ基を有する場合、当該カルボキシ基がエステル基または置換されていてもよいアミド基に変換された化合物、などが含まれる。

[0112] 本発明のプロドラッグにおける水酸基の保護基の例には、—PO(OR⁴¹)OR⁴²、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₃₋₈シクロアルキルカルボニル基(当該C₁₋₆アルキルカルボニル基およびC₃₋₈シクロアルキルカルボニル基は、水酸基、—NR³⁷R³⁸、アリール基、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、およびジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基(当該C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基およびジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基は、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、およびジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリールカルボニル基および4～7員ヘテロ環カルボニル基(当該アリールカルボニル基およびヘテロ環カルボニル基は、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基(当該C₁₋₆アルコキシカルボニル基およびC₁₋₆アルキルカルボニル基は、水酸基、—NR³⁷R³⁸、カルボキシ基、および水酸基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)が含まれる。ここで、R³⁷およびR³⁸は、それぞれ独立に、水素原子、C₁₋₈アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、アリール基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基およびジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、—S(O)_nR³⁹(ここでnは1～2の整数である)、C₁₋₆アルキルカルボニル基(当該C₁₋₆アルキルカルボニル基は、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、アリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アリール基およびヘテロアリ

ール基から選択され;または

R³⁷およびR³⁸は、結合する窒素原子と一緒に、少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、水酸基、C₁₋₈アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C₁₋₈アルコキシ基、アリール基により置換されていてもよい)、C₁₋₈アルコキシ基(当該アルコキシ基は、水酸基、C₁₋₈アルコキシ基、アリール基により置換されていてもよい)またはアリール基およびヘテロアリール基により置換されていてもよい)を形成していてもよく;

R³⁹は水素原子、C₁₋₈アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、アリールC₁₋₆アルコキシ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C₂₋₈アルケニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

R⁴¹およびR⁴²は、それぞれ独立に、水素原子、アリールC₁₋₆アルキル基、C₁₋₈アルキル基または金属イオン(例えば、Li⁺、Na⁺、K⁺などのアルカリ金属イオンなど)から選択される。

[0113] また、保護された水酸基は、天然型アミノ酸(すなわち、アスパラギン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニン、イソロイシン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、システイン、セリン、チロシン、トリプトファン、トレオニン、バリン、ヒスチジン、フェニルアラニン、プロリン、メチオニン、リシンおよびロイシン)のエステルあるいは非天然型アミノ酸のエステル、ジペプチドのエステル、トリペプチドのエステルおよびテトラペプチドのエステルであってもよい。

[0114] -NH-基またはアミノ基の保護基の例には、C₁-C₆アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、C₁-C₆アルコキシカルボニル基、C₁-C₆アルキルアミノカルボニル基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル基、アリールC₁-C₆アルキル基、ヘテロアリールC₁-C₆アルキル基、(アリールC₁-C₆アルキル)アミノカルボニル基、-P(=O)(OH)₂、-CH₂OP(=O)(OH)₂、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルキルスルホニル基などが含まれる。また、保護された-NH-基またはアミノ基は、天然型あるいは非天然型アミノ酸のアミド、ジペプチドのアミド、トリペプチドのエステルおよびテトラペプチドのアミドであってもよい。

- [0115] また、アミノ基は保護されることにより、フタル酸イミド基、コハク酸イミド基、グルタル酸イミド基、1-ピロリル基などの飽和または不飽和ヘテロ環基を形成していてもよい。
- [0116] カルボキシ基がエステル基または置換されていてもよいアミド基に変換される場合、当該エステル基の例には、 C_1-C_6 アルキルエステル、アリールエステル、ヘテロアリールエステル、アリール C_1-C_6 アルキルエステル、ヘテロアリール C_1-C_6 アルキルエステル、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキルエステル、アリールオキシ C_1-C_6 アルキルエステル、アリール C_1-C_6 アルキルオキシ C_1-C_6 アルキルエステル、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキルエステル、アミノ C_1-C_6 アルキルエステル、 C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキルエステル、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキルエステルなどが含まれる。好ましいエステル基には、メチルエステル基、エチルエステル基、2-ヒドロキシエチルエステルまたは2-(ジメチルアミノ)エチルエステル基などが含まれる。
- [0117] 当該アミド基は、例えば $-C(=O)NR^1R^2$ で示されるアミド基であり、 R^1 および R^2 は、例えば、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール C_1-C_6 アルキル基、ヘテロアリール C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基、アリールオキシ C_1-C_6 アルキル基、アリール C_1-C_6 アルキルオキシ C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、アミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基、水酸基、アルコキシ基から独立に選択されうる。 R^1 および R^2 は、好ましくは、メチル基、エチル基、2-ヒドロキシエチル基、または2-(ジメチルアミノ)エチル基である。
- [0118] 式(I)で表される化合物の溶媒和物とは、医薬品の製造に使用可能である溶媒の分子が当該化合物に配位した化合物を含むものである。当該溶媒和物には、例えば、水和物が含まれる。
- [0119] 本発明の一般式(I)で表される化合物は、長期投与によるアンドロゲン抵抗性の発現、及び／又は肝毒性などの副作用を示さない抗アンドロゲン剤となることが期待され、医薬組成物、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の治療剤として有用であると考えられる。また、本発明の一般式(I)で表される化合物を、予め投与しておけば、前立腺癌、前立

腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の発症を防ぐか遅延させることが期待できるので、これらの疾患の予防剤となることも考えられる。

[0120] 本発明の医薬組成物は、処置上有効量の式(I)で表される化合物、その塩、プロドラッグまたは溶媒和物、および医薬上許容される担体を含むが、必要であれば、他の化学療法剤を含んでもよい。化学療法剤としては、例えば、細胞分裂抑制剤、アルキル化剤、代謝阻害剤、インターカレートする抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、酵素阻害剤、アロマターゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節剤(biological response modifier)、抗ホルモン剤、抗エストロゲン剤および抗アンドロゲン剤からなる群から選ばれる1またはそれ以上のいずれかであってもよい。

[0121] 本発明の一般式(I)で表される化合物は、長期投与によるアンドロゲン抵抗性の発現、及び／又は肝毒性などの副作用を示さない抗アンドロゲン剤となることが期待され、医薬組成物、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の治療剤として有用となることが期待される。また、本発明の一般式(I)で表される化合物を、予め投与しておけば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の発症を防ぐか遅延させることが期待できるので、これらの疾患の予防剤となることも期待できる。

[0122] 本発明の式(I)で表される化合物、その塩、プロドラッグおよび溶媒和物は、医薬的に許容される担体、賦形剤、結合剤、希釈剤、安定化剤、滑沢剤、矯味剤、崩壊剤、コーティング剤、着色剤、抗酸化剤、緩衝剤、水性溶剤、油性溶剤、等張化剤、分散剤、保存剤、溶解補助剤、流動化剤、無痛化剤、pH調整剤、防腐剤、基剤などの添加成分とともに含む医薬組成物として経口または非経口的に投与することができる。上記医薬組成物として、経口剤としては、例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などがあげられ、非経口剤としては、例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤などの注射剤；軟膏剤、クリーム剤、ローション剤などの経皮投与剤；直腸坐剤、陰坐剤などの坐剤；経

鼻投与製剤などがあげられる。これらの製剤は、製剤工程において通常用いられる公知の方法により製造することができる。

- [0123] 本発明の医薬組成物に使用される賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、D-マンニトール、ソルビットなどの糖類；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチなどのデンプンおよびその誘導体；合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムなどのケイ酸塩類；リン酸カルシウムなどのリン酸塩類；炭酸カルシウムなどの炭酸塩類；硫酸カルシウムなどの硫酸塩類；酒石酸、酒石酸水素カリウム、水酸化マグネシウムなどがあげられる。
- [0124] 結合剤としては、例えば、カンテン、ステアリアルアルコール、ゼラチン、トラガント、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチなどのデンプンおよびその誘導体；乳糖、白糖、ブドウ糖、D-マンニトール、ソルビットなどの糖類などがあげられる。
- [0125] 安定化剤としては、例えば、硬化油、ゴマ油、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシルエーテル、アジピン酸、アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスコルビン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、アセチルトリプトファンナトリウム、アセトアニリド、アプロチニン液、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、DL-アラニン、L-アラニン；メチルパラベン、プロピルパラベンなどのパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールなどのアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールなどのフェノール類；ソルビン酸；亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの亜硫酸塩類；エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウムなどのエデト酸塩類などがあげられる。

- [0126] 滑沢剤としては、例えば、アラビアゴム末、カカオ脂、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カロペプチド、含水二酸化ケイ素、含水無晶形酸化ケイ素、乾燥水酸化アルミニウムゲル、グリセリン、軽質流動パラフィン、結晶セルロース、硬化油、合成ケイ酸アルミニウム、ゴマ油、コムギデンプン、タルク、マクロゴール類、リン酸；ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸類；サラシミンロウ、カルナウバロウなどのワックス類；硫酸ナトリウムなどの硫酸塩；ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸などのケイ酸類；ラウリル硫酸ナトリウムなどのラウリル硫酸塩などがあげられる。
- [0127] 矯味剤としては、例えば、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、アスパルテム、アマチャ、アマチャエキス、アマチャ末、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、DL-アラニン、サッカリンナトリウム、dl-メントール、l-メントール類；乳糖、白糖、ブドウ糖、D-マンニトールなどの糖類などがあげられる。
- [0128] 崩壊剤としては、例えば、カンテン、ゼラチン、トラガント、アジピン酸、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体；炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸塩類；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチなどのデンプンおよびその誘導体などがあげられる。
- [0129] コーティング剤としては、例えば、セラック、ポリビニルピロリドン類、ポリエチレングリコール、マクロゴール類、メタアクリル酸コポリマー類、流動パラフィン、オイドラギット；酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類などのセルロース誘導体などがあげられる。
- [0130] 着色剤としては、例えば、インジコカルミン、カラメル、リボフラビンなどがあげられる。
- [0131] 緩衝剤としては、例えば、アミノ酢酸、L-アルギニン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化アンモニウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥炭

酸ナトリウム、希塩酸、クエン酸、クエン酸カルシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸カルシウム、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、クレアチニン、クロロブタノール、結晶リン酸二水素ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、酒石酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、トリエタノールアミン、乳酸、乳酸ナトリウム液、氷酢酸、ホウ酸、マレイン酸、無水クエン酸、無水クエン酸ナトリウム、無水酢酸ナトリウム、無水炭酸ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸三ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、dl-リンゴ酸、リン酸、リン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物などがあげられる。

[0132] 水性溶剤としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、リンゲル液などがあげられる。

[0133] 油性溶剤としては、例えば、プロピレングリコール；オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油などがあげられる。

[0134] 等張化剤としては、例えば、塩化カリウム、塩化ナトリウム、グリセリン、臭化ナトリウム、D-ソルビトール、ニコチン酸アミド、ブドウ糖、ホウ酸などがあげられる。

[0135] 分散剤としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、セスキオレイン酸ソルビタン、D-ソルビトール、トラガント、メチルセルロース、モノステアリン酸アルミニウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、乳糖、濃グリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール類、ラウリル硫酸ナトリウム；ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸およびその塩類などがあげられる。

[0136] 保存剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥硫酸ナトリウム、クレゾール、クロロクレゾール、ジブチルヒドロキシトルエン、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、フェノール、ホルマリン、リン酸、アンソソコウ、チメロサル、チモール；クロロブタノール、フェネチルアルコール、プロピレングリコール、ベンジルアルコールなどのアルコール類；パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸メチルなどのパラオキシ安息香酸エステル類などがあげられる。

[0137] 溶解補助剤としては、例えば、安息香酸ナトリウム、エチレンジアミン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリセリン、酢酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、セスキオレイン酸

ソルビタン、ニコチン酸アミド、ブドウ糖、ベンジルアルコール、ポリビニルピロリドン類、アセトン、エタノール、イソプロパノール、D-ソルビトール、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、乳糖、尿素、白糖などがあげられる。

[0138] 流動化剤としては、例えば、含水二酸化ケイ素、タルク、無水エタノール、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸およびその塩類などがあげられる。

[0139] 無痛化剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン、塩酸メプリカイン、塩酸リドカイン、リドカインなどがあげられる。

[0140] pH調整剤としては、例えば、塩酸、クエン酸、コハク酸、酢酸、ホウ酸、マレイン酸、水酸化ナトリウムなどがあげられる。

[0141] 防腐剤としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化セチルピリジニウム、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、チモール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸ブチルなどがあげられる。

[0142] 基剤としては、例えば、グリセリン、ステアリアルアルコール、ポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、セタノール、豚脂、白色ワセリン、パラフィン、ペントナイト、ラノリン脂肪酸イソプロピル、ワセリン、ポリソルベート類、マクロゴール類、ラウリルアルコール、ラウリル硫酸ナトリウム、リノール酸エチル、リン酸水素ナトリウム、ロジン；オリーブ油、ゴマ油、小麦胚芽油などの植物油などがあげられる。

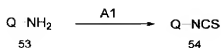
[0143] 本発明の医薬組成物中に含まれる一般式(I)で表される化合物の量は、その剤型によって異なるが、医薬組成物全量基準で好ましくは約0.1～100重量％である。また、本発明の医薬組成物の投与量は、投与対照(人をはじめとする温血動物など)の種類、症状の軽重、年齢、性別、投与方法、医師の診断などに応じて広範囲に変えることが可能であるが、例えば式(I)で表される化合物の成人に対する投与量としては、経口投与または経口投与いずれ場合も、一日あたり約0.1～500mg/kgであることが好ましい。なお、上記の投与量は投与対象の単位重量あたりの値である。また、本発明においては、症状の軽重、医師の判断などに応じて、上記投与量を1日～1ヶ月のうちに1回にまとめて投与してもよく、数回以上に分けて投与してもよい。

<一般製法>

本発明の化合物を合成するための中間体である化合物54は、以下に示すA法によって製造されうる：

[0144] [化22]

A法



[0145] [式中、Qは既に定義したとおりである]。

[0146] 化合物54は、例えば、The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology、第48巻、第1号、第111-119頁、1994年の方法に準じて製造することができる。

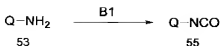
[0147] 第A1工程は、不活性溶媒中、化合物53とチオホスゲンを反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン等である。

[0148] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃～100℃であり、好適には0℃～50℃である。また、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0149] 本発明の化合物を合成するための中間体である化合物55は、以下に示すB法によって製造されうる：

[0150] [化23]

B法



[0151] [式中、Qは既に定義したとおりである]。

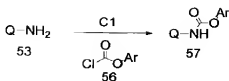
[0152] 化合物55は、例えば、The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology、第48巻、第1号、第55-60頁、1994年の方法に準じて製造することができる。

[0153] 第B1工程は、不活性溶媒中、化合物53と、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、またはカルボニルジイミダゾール等の試薬(好適にはホスゲン)を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、酢酸エチル等であり、好適にはジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃～150℃であり、好適には0℃～120℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0154] 本発明の化合物を合成するための中間体である化合物57は、以下に示すC法によって製造される：

[0155] [化24]

C法

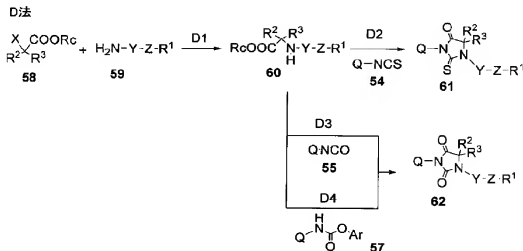


- [0156] [式中、Qは既に定義したとおりであり、Arは芳香族炭化水素基を示し、好適にはフェニル基およびp-ニトロフェニル基等である]。
- [0157] 化合物57は、例えば、Synthesis、第1189-1194頁、1997年の方法に準じて製造することができる。第C1工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物53と化合物56を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、酢酸エチル等であり、好適にはジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン等である。
- [0158] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸塩、ナトリウムアルコキシド、カリウム t-ブトキシドのような金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、メチルリチウム、エチルリチウム、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド類等であり、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-

ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類等であり、さらに好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 -30°C ～ 100°C であり、好適には 0°C ～ 50°C である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0159] D法は、一般式(I)で表される化合物のうち、 X^1 がOであり、 X^2 がSである化合物61、ならびに、 X^1 および X^2 がOである化合物62を製造する方法である：

[0160] [化25]



[0161] [式中、Xはハロゲン原子を示し、Q、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、RcおよびArは既に定義したとおりであり、好ましくはRcは水素原子以外である]。

[0162] 第D1工程は、化合物60を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物58と化合物59を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、s-ブタノール、t-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロプロパノール、シクロブタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングリコール、1,3-プロパンジオール、1,4-ブタ

ンジオール、1, 5-ペンタンジオールのようなアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等であり、好適にはメタノール、エタノール、n-ブタノール、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはメタノール、エタノール、ジメチルアセトアミド等である。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類、ナトリウムアルコキシド、カリウムt-ブトキシドのような金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、メチルリチウム、エチルリチウム、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド類等であり、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類等であり、さらに好適には炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、0℃～200℃であり、好適には10℃～150℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～96時間であり、好適には30分間～48時間である。

[0163] 第D2工程は、化合物61を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物60と化合物54を反応させることにより達成される。

[0164] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメ

チルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適には1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、トルエン等である。

[0165] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃～200℃であり、好適には20℃～120℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0166] 第D3工程は、化合物62を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物60と化合物55を反応させることにより達成され、本工程は、D法第D2工程と同様に行われる。

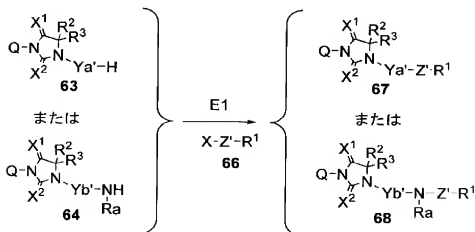
[0167] 第D4工程は、化合物62を製造する別の工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物60と化合物57を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適には1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、トルエン等である。

[0168] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸塩、ナトリウムアルコキシド、カリウム α -ブトキシドのような金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、メチルリチウム、エチルリチウム、 n -ブチルリチウム、 t -ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド類等であり、好適には、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ナトリウムビストリメチルシリルアミド等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 -30°C ~ 200°C であり、好適には -10°C ~ 30°C である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間~48時間であり、好適には30分間~24時間である。

[0169] E法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物67、または化合物68を製造する方法である：

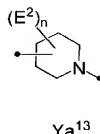
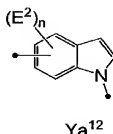
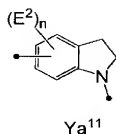
[0170] [化26]

E法



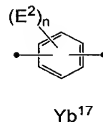
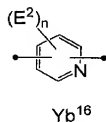
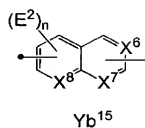
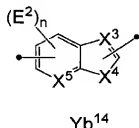
[0171] [式中、Y a' は、下式：

[0172] [化27]



[0173] から選択され、Yb'は、下式:

[0174] [化28]



[0175] から選択され;Z'は基-CO-, -COO-, -CONH-または-SO₂-であり;R¹、R²、R³、Ra、Q、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X、nおよびE²は既に定義したとおりであり、ただし、R¹は水素原子ではない。

[0176] 第E1工程は、化合物67または化合物68を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物63または化合物64と、化合物66を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジエチル

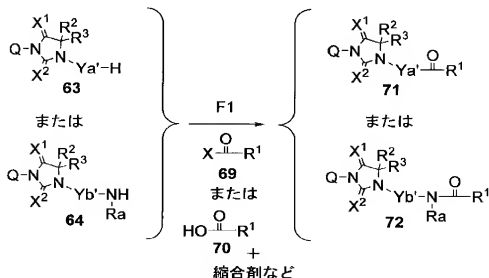
エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン等である。

[0177] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃～200℃であり、好適には-10℃～80℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0178] F法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物71または化合物72を製造する方法である：

[0179] [化29]

F法



[0180] [式中、 Ya' 、 Yb' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Ra 、 Q 、 X 、 X^1 および X^2 は既に定義したとおりである]。

[0181] F1工程は、化合物71または化合物72を製造する工程で、不活性溶媒中、化合物70又はその反応性誘導体(酸ハライド類(例えば、化合物69など)、混合酸無水物又は活性エステル類)と、化合物63もしくは化合物64またはその酸付加塩を反応させることにより達成される。

[0182] 本反応は、例えば、酸ハライド法、混合酸無水物法、活性エステル法又は縮合法によって行われる。酸ハライド法は、不活性溶媒中、化合物70をハロゲン化剤(例えば、チオニルクロリド、シュウ酸クロリド、五塩化リン等)と反応させ、酸ハライド(例えば化合物69などの酸クロリド)を製造し、その酸ハライドと化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩を不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には、存在下)、反応させることにより達成される。使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機アミン類、重曹、重炭酸カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩であり得、好適には、有機アミン類(特に好適には、トリエチルアミン)である。使用される溶媒は、反応に関与しなければ、特に限定されないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素系溶媒、ジクロルメタン、1, 2-ジクロルエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル系溶媒、アセトンのようなケトン系溶媒、*N*, *N*-ジメチルアセタミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチル-2-ピロリドンのようなアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド系溶媒であり得、好適には、炭化水素系溶媒、ハロゲン化系溶媒又はエーテル系溶媒であり、更に好適には、エーテル系溶媒(特に好適には、テトラヒドロフラン)である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、ハロゲン化剤と化合物70との反応及び酸ハライドと化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩との反応とも、通常 -20°C ～ 150°C であり、好適には、ハロゲン化剤と化合物70との反応は -10°C ～ 50°C であり、酸ハライドと化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩との反応は 0°C ～ 100°C である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常15分間～24時間(好適

には、30分間～15時間)である。

- [0183] 混合酸無水物法は、ハロゲン酸 C_{1-6} アルキル(ここで、 C_{1-6} アルキルは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基を意味する)、ジ(C_{1-6} アルキル)シアニン酸又はジアリールホスホリアジドと化合物70を反応させ、混合酸無水物を製造し、その混合酸無水物と化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩を反応させることにより達成される。混合酸無水物を製造する反応は、クロルギ酸メチル、クロルギ酸エチル、クロルギ酸イソブチル、クロルギ酸ヘキシルのようなハロゲン酸 C_{1-6} アルキル(好適には、クロルギ酸エチル又はクロルギ酸イソブチル)、ジメチルシアニン酸、ジエチルシアニン酸、ジヘキシルシアニン酸のようなジ(C_{1-6} アルキル)シアニン酸又はジフェニルリン酸アジド、ジ(p-ニトロフェニル)リン酸アジド、ジナフチルリン酸アジドのようなジアリールリン酸アジド(好適には、ジフェニルリン酸アジド)と化合物70を反応させることにより行われ、好適には、不活性溶媒中、塩基の存在下に行われる。

- [0184] 使用される塩基及び不活性溶媒は、本工程の酸ハライド法で使用されるものと同様である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 -20°C ～ 50°C (好適には、 0°C ～ 30°C)である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常、15分間～24時間(好適には、30分間～15時間)である。

- [0185] 混合酸無水物と化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩との反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には、存在下)で行われ、使用される塩基及び不活性溶媒は、上記の酸ハライド法で使用されるものと同様である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 -20°C ～ 50°C (好適には、 0°C ～ 30°C)である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常、15分間～24時間(好適には、30分間～15時間)である。また、本方法において、ジ(C_{1-6} アルキル)シアニン酸又はジアリールリン酸アジドを使用する場合には、塩基の存在下、化合物70と、化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩を直接反応させることもできる。

- [0186] 活性エステル化法は、縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等)の存在下、化合物70を活性エステル化剤(例えば、N-ヒドロキシサクシニミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールのようなN-ヒドロキシ化合物等)と反応させ、活性エステルを製造し、この活性エステルと化合物63もしくは化合物64

又はその酸付加塩を反応させることにより、達成される。活性エステルを製造する反応は、好適には、不活性溶媒中で行われ、使用される不活性溶媒は、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル等であり得、好適にはジクロロメタン、アセトニトリル、酢酸エチル等である。

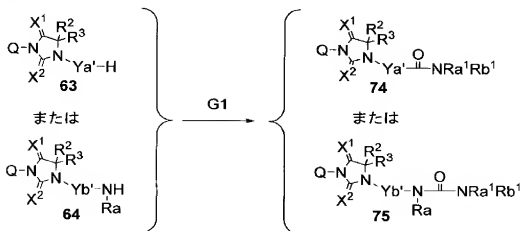
[0187] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、活性エステル化反応では、通常、 -20°C ～ 50°C (好適には、 -10°C ～ 30°C) であり、活性エステル化合物と化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩との反応では、 -20°C ～ 50°C (好適には、 -10°C ～ 30°C) である。反応時間は、反応温度等により異なるが、両反応共、通常15分間～24時間 (好適には、30分間～15時間) である。

[0188] 縮合は、縮合剤 [例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、1-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等] の存在下、化合物70と化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩を直接反応させることにより行われる。本反応は、前記の活性エステルを製造する反応と同様に行われる。

[0189] G法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物74または化合物75を製造する方法である：

[0190] [化30]

G法



[0191] [式中、 Ya' 、 Yb' 、 R^2 、 R^3 、 Ra 、 Ra^1 、 Rb^1 、 Q 、 X^1 および X^2 は、既に定義したとおりである]。

[0192] 第G1工程は、化合物74または化合物75を製造する工程で、不活性溶媒中、酸の存在下または非存在下、化合物63または化合物64をカルバモイル化剤と反応させることにより達成される。カルバモイル化剤としては、例えば C_{1-6} アルキルイソシアネート、アリールイソシアネート、 N 、 N -ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイルクロリドなどが挙げられる。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、 N -メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、 N -メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、 0°C ～ 150°C であり、好適には 10°C ～ 100°C である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には20分間～24時間である。

[0193] また、化合物63または化合物64にカルボニル化試薬を反応させ、窒素原子上にクロロカルボニル基が導入された化合物またはイソシアネートに変換した後に、アミン(HNRa^1Rb^1)と反応させることにより化合物74または化合物75を製造することができる。ここで、使用されるカルボニル化試薬は、例えば、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール等であり、好適にはトリホスゲンである。使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチル

エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、 -30°C ～ 80°C であり、好適には -10°C ～ 30°C である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～24時間であり、好適には20分間～15時間である。

- [0194] 特に Ra^1 および Rb^1 が水素原子である化合物74または化合物75を合成する場合に使用されるカルバモイル化剤は、例えば、シアン酸ナトリウム、シアン酸カリウム、シアン酸、ニトロウレア、N-メチル-N-ニトロソウレア、尿素、リン酸カルバモイル等であり、好適にはシアン酸ナトリウム、シアン酸カリウム、ニトロウレア等である。その際に使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、t-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロプロパノールのようなアルコール類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセタミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、酢酸エチル、水、アセトニトリル等であり、好適には水、エタノール、クロロホルム等である。使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等であり、好適には塩酸、酢酸等である。酸は使用しても使用しなくてもよいが、使用されるカルバモイル化剤が例えばシアン酸ナトリウム、シアン酸カリウム等である場合は使用されるほうが好ましい。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 0°C ～ 200°C であり、好適には 10°C ～ 80°C である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

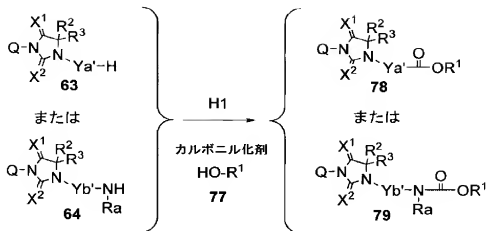
[0195] また、第G1工程は、不活性溶媒中、化合物63または化合物64をトリクロロアセチルイソシアネートと反応させ、得られた生成物を中性活性アルミナ等と反応させることによって、 Ra^1 および Rb^1 が水素原子である化合物74または化合物75を合成することができる。化合物63または化合物64とトリクロロアセチルイソシアネートとの反応において使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはアセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 0°C ～ 200°C であり、好適には 10°C ～ 80°C である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0196] 中性活性アルミナ等との反応において使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、t-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロプロパノールのようなアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、酢酸エチル等であり、好適にはメタノール、クロロホルム、酢酸エチル等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 0°C ～ 200°C であり、好適には 10°C ～ 80°C である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0197] H法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物78または化合物79を製造する方法である：

[0198] [化31]

H法



[0199] [式中、Ya'、Yb'、R¹、R²、R³、Ra、Q、X¹およびX²は、既に定義したとおりである。

R¹がBから選択される置換基を含む場合、保護基を有していてもよい。]

[0200] H1工程において、化合物78または化合物79は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物63または化合物64とカルボニル化試薬を反応させた後、さらに化合物77を反応させることにより合成される。

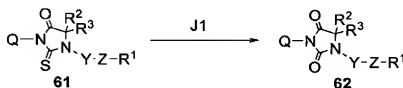
[0201] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等である。

[0202] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン

等である。

- [0203] 使用されるカルボニル化試薬は、例えば、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸フェニルまたはクロロギ酸p-ニトロフェニル等であり、好適にはトリホスゲン、クロロギ酸フェニルまたはクロロギ酸p-ニトロフェニルである。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、両反応共、 -30°C ～ 80°C であり、好適には -10°C ～ 30°C である。反応時間は、反応温度等により異なるが、両反応共、通常10分間～24時間であり、好適には20分間～15時間である。
- [0204] J法は、一般式(I)で表される化合物のうち、 X^1 および X^2 がOである化合物62を製造する方法である。
- [0205] [化32]

J法



- [0206] [式中、Q、Y、Z、 R^1 、 R^2 および R^3 は、既に定義したとおりである]。
- [0207] 第J1工程は、化合物62を製造する工程で、不活性溶媒中(単一溶媒でも複数の混合溶媒でもよい)、化合物61を酸化剤と反応させることにより達成される。
- [0208] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、水等であり、好適には四塩化炭素、アセトニトリルおよび水の混合溶媒等である。
- [0209] 使用される酸化剤は、特に限定されないが、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、次亜塩素酸、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸カリウム、次亜ヨウ素酸カリウム、塩素酸ナト

リウム、塩素酸カリウム、臭素酸ナトリウム、臭素酸カリウム、ヨウ素酸ナトリウム、ヨウ素酸カリウム、フッ化ペルクロリル、オルト過ヨウ素酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸カリウム、N-ブロモアセトアミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ブロモフタルイミド、イソシアヌルクロリド、イソシアヌルブロミド、N-ブロモカプロラクタム、1-クロロベンゾトリアゾール、1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン、ナトリウムN-クロロ-p-トルエンスルホンアミド(クロラミンT)、ナトリウムN-クロロベンゼンスルホンアミド(クロラミンB)、次亜塩素酸t-ブチル、次亜臭素酸t-ブチル、次亜ヨウ素酸t-ブチル、酢酸ヨードシルベンゼン、ヨードシルベンゼンのようなハロゲン類、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン、酢酸マンガン(III)、トリス(アセトニルアセトナイト)マンガン(III)(MTA)、硫酸マンガン(III)、ピロリン酸マンガン(III)のようなマンガニ化合物、酸化クロム(IV)、Jones試薬、Sarett試薬、Collins試薬、クロム酸t-ブチルエステル、重クロム酸カリウム、Beckmann混液、重クロム酸ナトリウム、Kiliani試薬、塩化クロミル、酢酸クロミル、ビリジニウムクロクロメート(PCC)ビリジニウムジクロメート(PDC)のようなクロム酸、四酢酸鉛、四安息香酸鉛、鉛丹、酸化鉛(IV)、二酸化鉛のような鉛化合物、酢酸水銀(II)、トリフルオロ酢酸水銀(II)、無水硝酸水銀(II)、酸化水銀(II)のような水銀化合物、過安息香酸t-ブチル、過酢酸t-ブチル、t-ブチルヒドロペルオキシド、t-アミルヒドロペルオキシド、ジベンゾイルペルオキシド、ジ-p-ニトロベンゾイルペルオキシド、ジ-p-クロロベンゾイルペルオキシドのような有機酸化物、過安息香酸、メタクロ過安息香酸、p-ニトロ過安息香酸、モノペルオキシフタル酸、過ギ酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、ペルオキシラウリン酸、窒素酸化物:硝酸、亜硝酸、塩化ニトロシル、亜酸化窒素、三酸化二窒素、四酸化二窒素、ニトロソジスルホン酸カリウム(Fremy塩)のような有機過酸、2, 3-ジクロロ5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン(DDQ)、テトラクロロ-1, 2-ベンゾキノン(o-クロラニル)、テトラクロロ-1, 4-ベンゾキノン(クロラニル)のようなキノン類、亜硝酸エチル、亜硝酸n-ブチル、亜硝酸イソアミルのような亜硝酸アルキル、酸化銀(I)、硝酸銀、炭酸銀(Fetizon試薬)のような銀化合物、塩化銅(I)、塩化銅(II)、酢酸銅、酸化銅(II)、硫酸銅-ビリジンのような銅化合物、塩化鉄(III)、フェリシアン化カリウム、硫酸鉄(III)のような鉄化合物、塩化ルテニウム(III)-メタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸

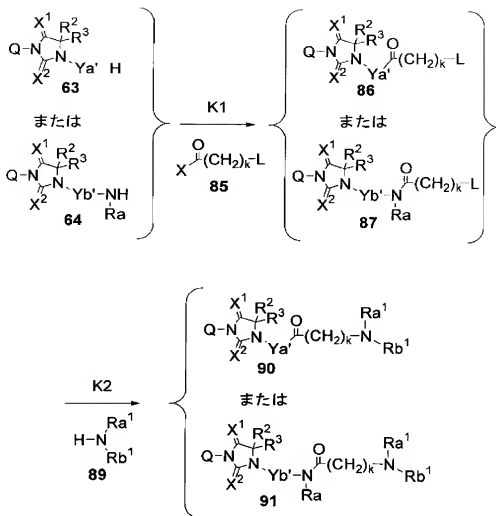
化水素、ジメチルスルホキシド、酸素等であり得、好適には塩素、臭素、ヨウ素、次亜塩素酸、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸カリウム、次亜ヨウ素酸カリウム、塩素酸ナトリウム、塩素酸カリウム、臭素酸ナトリウム、臭素酸カリウム、ヨウ素酸ナトリウム、ヨウ素酸カリウム、フッ化ペルクロリル、オルト過ヨウ素酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸カリウム、N-ブロモアセトアミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ブロモフタルイミド、イソシアヌロクロリド、イソシアヌロブロミド、N-ブロモカプロラクタム、1-クロロベンゾトリアゾール、1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン、ナトリウムN-クロロ-p-トルエンスルホンアミド(クロラミンT)、ナトリウムN-クロロベンゼンスルホンアミド(クロラミンB)、次亜塩素酸t-ブチル、次亜臭素酸t-ブチル、次亜ヨウ素酸t-ブチル、酢酸ヨードシルベンゼン、ヨードシルベンゼンのようなハロゲン類、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン、酢酸マンガン(III)、トリス(アセトニルアセトナイト)マンガン(III)(MTA)、硫酸マンガン(III)、ピロリン酸マンガン(III)のようなマンガン化合物、塩化ルテニウム(III)-メタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、ジメチルスルホキシド、酸素等であり、さらに好適には過マンガン酸カリウム、塩化ルテニウム(III)-メタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、ジメチルスルホキシド、酸素等である。

[0210] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃~100℃であり、好適には0℃~50℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間~48時間であり、好適には30分間~24時間である。

[0211] K法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物90または化合物91を製造する方法である。

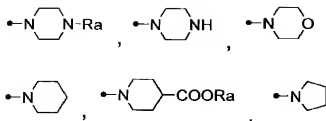
[0212] [化33]

K法



[0213] [式中、Lは脱離基であり例えば臭素原子、塩素原子などのハロゲン原子が含まれ、kは1～5の整数であり、Y^{a'}、Y^{b'}、R²、R³、Ra、Ra¹、Ra²、Q、X、X¹およびX²は、既に定義したとおりであり、既に定義されたとおりRa¹およびRb¹は結合する窒素原子と一緒にあって、例えば下式:

[0214] [化34]



[0215] などの含窒素ヘテロ環式を形成する]

K1工程において、化合物86または化合物87は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物63または化合物64と化合物85を反応させることにより調製されうる。

[0216] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒; ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒; ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒; シクロヘキサン; ジメチルスルホキシド; ジメチルアセトアミド; ジメチルイミダゾリジノン; ジメチルホルムアミド; N-メチルピロリドン; アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒; ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒; ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン等である。

[0217] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃～100℃であり、好適には-10℃～50℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

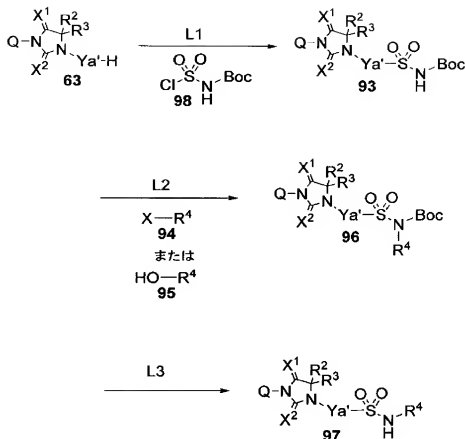
[0218] K2工程は、化合物90および化合物91を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物86、化合物87および化合物88と化合物89を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に

限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒; ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒; ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒; シクロヘキサン; ジメチルスルホキシド; ジメチルアセトアミド; ジメチルイミダゾリジノン; ジメチルホルムアミド; N-メチルピロリドン; アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒; ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒; ジメチルアセトアミド; ジメチルホルムアミド; N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン等である。使用されるとすれば塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃~100℃であり、好適には-10℃~50℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間~48時間であり、好適には30分間~24時間である。

[0219] L法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物97を製造する方法である:

[0220] [化35]

L法



[0221] [式中、 R^4 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリールアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基であり、 $Y a'$ 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 X^1 および X^2 は、既に定義したとおりである]。

[0222] L1工程において、化合物93は、不活性溶媒中、塩基の存在下、クロロスルホンイソシアネートとトプタノールとを反応させることにより調製される化合物98と、化合物63を反応させることにより製造される。

[0223] 化合物98を製造する反応で使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒; ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒; ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンの

ような芳香族系溶媒；シクロヘキサン；ジメチルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルイミダゾリジノン；ジメチルホルムアミド；N-メチルピロリドン；アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン等である。

[0224] 使用されるとすれば塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。

[0225] 化合物98と化合物63の反応で使用される不活性溶媒および塩基は、化合物98を製造する反応と同様である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、両反応とも通常、-30℃～100℃であり、好適には-10℃～50℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、両反応とも通常5分間～24時間であり、好適には10分間～12時間である。

[0226] L2工程は、化合物96を製造する工程で、例えば、アルキルハライドなどを用いるアルキル化、又はアルキルアルコールなどを用いる光延反応を利用して行うことができる。

[0227] アルキル化法は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物93と化合物94を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒；ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒；シクロヘキサン；ジメチルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルイミダゾリジノン；ジメチルホルムアミド；N-メチルピロリドン；アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒；ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド

等である。

[0228] 使用される塩基は、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムのような炭酸塩；ナトリウムアルコキシド、カリウム t -ブトキシドのような金属アルコキシド；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物；メチルリチウム、エチルリチウム、 n -ブチルリチウム、 t -ブチルリチウムのようなアルキルリチウム；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物；ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのようなアミン類等であり、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムのような炭酸塩；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物等であり、さらに好適には炭酸カリウム、水素化ナトリウム等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 -30°C ～ 100°C であり、好適には 0°C ～ 50°C である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0229] 光延反応を利用して、不活性溶媒中、光延試薬の存在下、化合物93と化合物95を反応させることによりアルキル化を行うことができる。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒；シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、 N -メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等である。

[0230] 使用される光延試薬は、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、アゾジカル

ボン酸ジベンジルエステル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル、アゾジカルボン酸ジメチルエステル、N, N, N', N' -テトライソプロピルアゾジカルボキサミド、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン、N, N, N', N' -テトラメチルアゾジカルボキサミド、1, 6-ジメチル-1, 5, 7-ヘキサヒドロ-1, 4, 6, 7-テトラヒダシン-2, 5-ジオンのようなアゾジカルボン酸類と、トリフェニルホスフィン、トリ-n-オクチルホスフィン、トリ-n-ヘキシルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン、ジエチルフェニルホスフィン、4-(ジメチルアミノ)フェニルジフェニルホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィンなどのホスフィン類との組み合わせ、または、(シアノメチレン)トリブチルホスホラン、(シアノメチレン)トリメチルホスホランなどのホスホラン類等であり、好適にはアゾジカルボン酸ジエチルエステルとトリフェニルホスフィンとの組み合わせ、1, 6-ジメチル-1, 5, 7-ヘキサヒドロ-1, 4, 6, 7-テトラヒダシン-2, 5-ジオンとトリ-n-ブチルホスフィンとの組み合わせ、(シアノメチレン)トリブチルホスホラン、(シアノメチレン)トリメチルホスホラン等である。

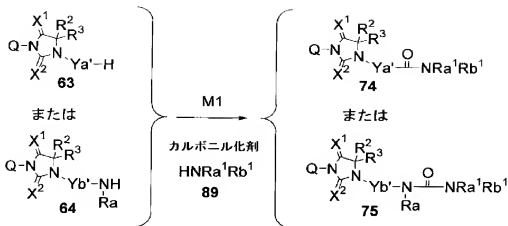
[0231] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃～150℃であり、好適には0℃～100℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0232] L3工程は、保護基であるt-ブトキシカルボニル基を脱保護し化合物97を製造する工程で、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis 2nd edition”, Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc., 1991等を参照することにより当業者に周知の方法で行うことができる。

[0233] M法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物74または化合物75を製造する方法である：

[0234] [化36]

M法



[0235] [式中、Y^{a'}、Y^{b'}、R²、R³、Ra、Ra¹、Rb¹、Q、X¹およびX²は、既に定義したとおりである]。

[0236] M1工程において、化合物74または化合物75は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物63または化合物64とカルボニル化試薬を反応させた後、さらに化合物89を反応させることにより合成される。

[0237] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等である。

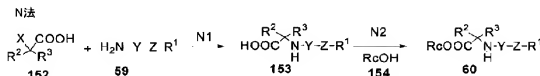
[0238] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン

等である。

[0239] 使用されるカルボニル化試薬は、例えば、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸フェニル、クロロギ酸p-ニトロフェニル等であり、好適にはトリホスゲン、クロロギ酸フェニル、クロロギ酸p-ニトロフェニル等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、両反応共、 -30°C ～ 80°C であり、好適には -10°C ～ 30°C である。反応時間は、反応温度等により異なるが、両反応共、通常10分間～24時間であり、好適には20分間～15時間である。

[0240] 本発明の化合物を合成するための中間体である化合物60は、以下に示すN法によっても製造されうる。

[0241] [化37]



[0242] [式中、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびRcは既に定義したとおりである]。

[0243] 第N1工程は、化合物153を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物152と化合物59を反応させることにより達成される。

[0244] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジオキサン、テトラヒドロフラン等である。

[0245] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ー7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジン

のようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。

[0246] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0℃～100℃であり、好適には10℃～70℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～24時間であり、好適には20分間～15時間である。

[0247] 第N2工程は、化合物60を製造する工程で、不活性溶媒中、化合物153又はその反応性誘導体(酸ハライド類、混合酸無水物又は活性エステル類)と、化合物154を反応させることにより達成されるか、または化合物153とジアゾアルカン化合物を反応させることにより達成される。

[0248] 本反応は、例えば、酸ハライド法、混合酸無水物法、活性エステル法又は縮合法によって行われる。酸ハライド法は、不活性溶媒中、化合物153をハロゲン化剤(例えば、チオニルクロリド、シュウ酸クロリド、五塩化リン等)と反応させ、酸ハライドを製造し、その酸ハライドと化合物154を不活性溶媒中(または化合物154そのものを溶媒として用い)、反応させることにより達成される。

[0249] 使用される溶媒は、反応に関与しなければ、特に限定されないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素系溶媒、ジクロルメタン、1, 2-ジクロルエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル系溶媒、アセトンのようなケトン系溶媒、N, N-ジメチルアセタミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドンのようなアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド系溶媒であり得、好適には、炭化水素系溶媒、ハロゲン化系溶媒又はエーテル系溶媒であり、更に好適には、エーテル系溶媒(特に好適には、テトラヒドロフラン)である。

[0250] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、ハロゲン化剤と化合物153との反応及び酸ハライドと化合物154との反応とも、通常-20℃～150℃であり、好適には0℃～100℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常15分間～100時間(好適には、30分間～80時間)である。

[0251] 混合酸無水物法は、ハロゲン酸C₁₋₆アルキル(ここで、C₁₋₆アルキルは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基を意味する)、ジ(C₁₋₆アルキル)シアノリン

酸又はジアリールホスホリアジドと化合物153を反応させ、混合酸無水物を製造し、その混合酸無水物と化合物154を反応させることにより達成される。混合酸無水物を製造する反応は、クロルギ酸メチル、クロルギ酸エチル、クロルギ酸イソブチル、クロルギ酸ヘキシルのようなハロゲン酸C₁₋₆アルキル(好適には、クロルギ酸エチル又はクロルギ酸イソブチル)と化合物153を反応させることにより行われ、好適には、不活性溶媒中、塩基の存在下に行われる。

[0252] 使用される塩基及び不活性溶媒は、本工程の酸ハライド法で使用されるものと同様である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-20℃～50℃(好適には、0℃～30℃)である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常、15分間～24時間(好適には、30分間～15時間)である。

[0253] 混合酸無水物と化合物154との反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には、存在下)で行われ、使用される塩基及び不活性溶媒は、上記の酸ハライド法で使用されるものと同様である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-20℃～50℃(好適には、0℃～30℃)である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常、15分間～24時間(好適には、30分間～15時間)である。

[0254] 活性エステル化法は、縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等)の存在下、化合物153を活性エステル化剤(例えば、N-ヒドロキシサクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールのようなN-ヒドロキシ化合物等)と反応させ、活性エステルを製造し、この活性エステルと化合物154を反応させることにより、達成される。活性エステルを製造する反応は、好適には、不活性溶媒中で行われ、使用される不活性溶媒は、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル等であり得、好適にはジクロロメタン、アセトニトリル、酢酸エチル等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、活性エステル化反応では、通常、-20℃～50℃(好適には、-10℃～30℃)であり、活性エステル化合物と化合物154との反応では、-20℃～50℃(好適には、-10℃～30℃)である。反応時間は、反応温度等により異なるが、両反応共、通常15分間～24時間(好適には、30分間～15時間)である。

[0255] 縮合法は、縮合剤[例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等]の存在下、化合物153と化合物154を直接反応させることにより行われる。本反応は、前記の活性エステルを製造する反応と同様に行われる。

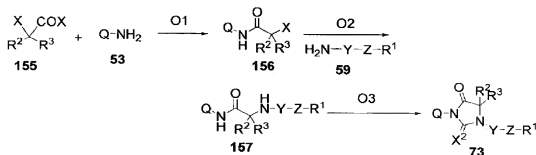
[0256] 化合物153とジアンリアルカン化合物との反応において使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒等であり、さらに好適にはジエチルエーテル、ジクロロメタン等である。

[0257] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0℃～100℃であり、好適には10℃～70℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常5分間～24時間であり、好適には10分間～15時間である。

[0258] O法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物73を製造する方法である：

[0259] [化38]

O法



[0260] [式中、Q、X、Y、Z、R¹、R²およびR³は既に定義したとおりである]。

[0261] 第O1工程は、化合物156を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物155と化合物53を反応させることにより達成される。

[0262] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒等であり、さらに好適にはジエチルエーテル、ジクロロメタン等である。

[0263] 使用される塩基は、例えば、ナトリウムアルコキシド、カリウムt-ブトキシドのような金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類等であり、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類等であり、さらに好適には炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミン等である。

[0264] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0℃～100℃であり、好適には10℃～70℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常5分間～24時間であり、好適には10分間～18時間である。

[0265] 第O2工程は、化合物157を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化

合物156と化合物59を反応させることにより達成される。

- [0266] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン等である。
- [0267] 使用される塩基は、例えば、ナトリウムアルコキシド、カリウムt-ブトキシドのような金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類等であり、好適にはナトリウムアルコキシド、カリウムt-ブトキシドのような金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物等であり、さらに好適には水素化ナトリウム等である。
- [0268] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0℃～100℃であり、好適には10℃～70℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常5分間～24時間であり、好適には10分間～10時間である。
- [0269] 第O3工程は、化合物73を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物157とチオカルボニル化剤を反応させることにより達成される。
- [0270] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル

系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン等である。

[0271] 使用される塩基は、例えば、ナトリウムアルコキシド、カリウム α -ブトキシドのような金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類等であり、好適にはナトリウムアルコキシド、カリウム α -ブトキシドのような金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物等であり、さらに好適には水素化ナトリウム等である。

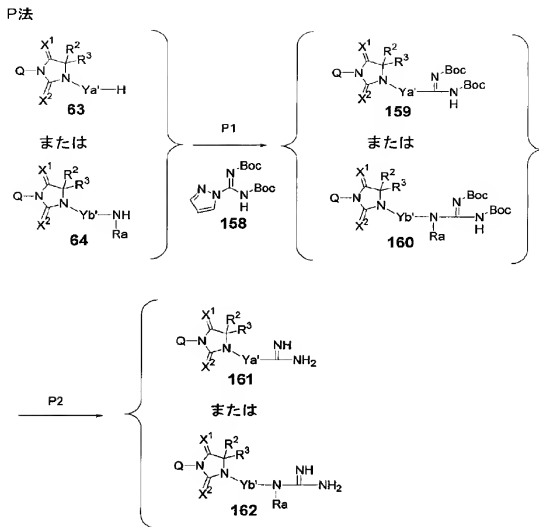
[0272] 使用されるカルボニル化剤は、例えば、クロロギ酸フェニル、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾールなどである。

[0273] 使用されるチオカルボニル化剤は、例えば、フェニルクロロチオホルメート、チオホスゲン、チオカルボニルジイミダゾール等であり、好適にはフェニルクロロチオホルメート等である。

[0274] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0℃～100℃であり、好適には10℃～70℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常5分間～24時間であり、好適には10分間～10時間である。

[0275] P法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物161または化合物162を製造する方法である：

[0276] [化39]

[0277] [式中、 $Y^{a'}$ 、 $Y^{b'}$ 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 Q 、 X^1 および X^2 は、既に定義したとおりである]。

[0278] 第P1工程は、化合物159または化合物160を製造する工程で、不活性溶媒中、酸の存在下、化合物63または化合物64と化合物158を反応させることにより達成される。

[0279] 使用される不活性溶媒は、反応に参与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハ

ロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジメチルアセトアミド等であり、さらに好適にはジメチルアセトアミド等である。

[0280] 使用される酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸のような無機酸、蟻酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、マロン酸、クエン酸、グルコン酸、マンデル酸、安息香酸、サリチル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、プロピオン酸、グルタル酸のような有機酸等であり、好適には酢酸、トリフルオロ酢酸等である。

[0281] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0℃～100℃であり、好適には10℃～70℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常5分間～24時間であり、好適には10分間～10時間である。

[0282] 第P2工程は、保護基であるt-ブトキシカルボニル基を脱保護し化合物161または化合物162を製造する工程で、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis 2nd edition”, Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc., 1991等を参照することにより当業者に周知の方法で行うことができる。

[0283] Q法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物164または化合物165を製造する方法である：

[0284] [化40]

ジアザビスクロ[5, 4, 0]ー7ーウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、ー30℃～100℃であり、好適にはー10℃～50℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0288] 前記A法～Q法の各工程において、保護及び脱保護の必要な基が存在する場合は、各々の基について、当業者に周知の方法で、保護及び脱保護を行うことができる。保護及び脱保護にあたっては、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis 2nd edition“, Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc., 1991等を参照することができる。

[0289] 本発明の化合物の製造方法は、上記の方法に制限されない。発明の化合物は、例えばA法～Q法に含まれる工程を適宜組み合わせることによっても合成することができる。

実施例

[0290] 以下、本発明の好適な実施例についてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0291] NMRは、核磁気共鳴装置 Mercury300 (varian製)、ECP-400 (JEOL製)またはEX 270 (JEOL製)を用いて測定した。また質量分析は、質量分析装置LCQ Classic (Thermo Electron製)、ZQ2000 (Waters製)またはQP5050A (島津製作所製)を用いて測定した。さらに、薄層クロマトグラフィー法におけるRf値は、シリカゲルプレート Silica gel 60F₂₅₄ (Merck製)またはNHプレート (富士シリシア化学製)を用いて測定した。また、LC/MSは以下の装置および分析条件により保持時間 (以下、RTとも称す)の測定および質量分析を行った。なお、実施例1～82, 84～95においては条件A、実施例83においては条件Bで測定を行った。

[0292] 条件A

システム:LC/PDA/MS[HP1100 (Agilent Technologies製)/TSP U V6000 (Thermo Electron製)/LCQ Classic]

カラム:Cadenza CD-C18 3. 0x30mm (Imtakt製)

カラム温度: 35°C

流速: 1mL/分

移動相A: H₂O (0.05% TFA)

移動相B: MeCN (0.05% TFA)

グラジエント方法: %B; 5-100 (9.5分) - 100 (2.5分)

PDA範囲: 210-400nm

インジェクション量: 5 μL

条件B

システム: LC/PDA [Alliance2690 (Waters製) / 2996 (Waters製)]

カラム: Inertsil ODS-3 4.6x150mm (GL Science製)

カラム温度: 室温

流速: 1mL/分

移動相A: H₂O (10mM AcONH₄)

移動相B: MeOH

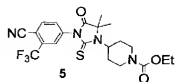
グラジエント方法: %B; 5-5 (1分) - 100 (19分) - 100 (5分)

PDA範囲: 230-400nm

インジェクション量: 10 μL

[実施例1]

[0293] [化41]



[0294] (第1工程)

[0295] [化42]



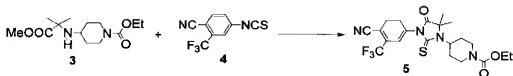
[0296] 化合物2(5.0g)をメタノール(20mL)に溶解し、化合物1(10.5g)および炭酸水素ナトリウム(4.9g)を加え、封管中アルゴン雰囲気下において100℃にて36時間攪拌した。放冷後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、酢酸エチル)で精製し、目的化合物(化合物3)2.2g(収率28%)を得た。

[0297] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.25(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.31(6H, s), 1.60–1.80(4H, m), 2.45–2.60(1H, m), 2.70–2.88(2H, m), 3.70(3H, s), 3.95–4.20(3H, m), 4.11(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$).

[0298] R_f値(シリカゲルプレート、展開溶媒:酢酸エチル):0.37。

(第2工程)

[0299] [化43]



[0300] 化合物3(2.2g)を1,2-ジクロロエタン(81mL)に溶解し、化合物4(2.1g)およびジメチルアミノピリジン(1.48g)を加え、窒素雰囲気下100℃にて1時間攪拌した。放冷後、反応液をジクロロメタンにて希釈し、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、目的化合物(化合物5)3.47g(収率91%)を得た。

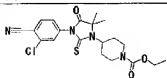
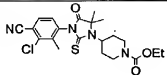
[0301] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.28(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.64(6H, s), 1.78–1.90(2H, m), 2.55–2.90(4H, m), 4.10–4.45(5H, m), 7.72(1H, dd, $J=1.7, 8.2\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 7.95(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

[0302] MS(ESI) m/z : 468. 9 ($[M+H]^+$).

[0303] R_f値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:2):0. 38。

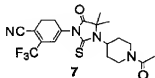
[0304] 実施例1と同様な方法により以下の化合物を合成した。

[0305] [表1]

実施例番号	構造	データ
2		MS(ESI) m/z : 435.0 ($[M+H]^+$) RT: 5.99min
3		MS(ESI) m/z : 449.1 ($[M+H]^+$) RT: 6.17min

[0306] [実施例4]

[0307] [化44]



[0308] (第1工程)

[0309] [化45]



[0310] 化合物5(3. 47g)をジオキサン(100mL)に溶解し、10N塩酸(200mL)を加え、終夜加熱還流した。放冷後、反応液に氷冷下10N水酸化ナトリウム水溶液を加え反応液のpHを約10とした。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー(展開溶媒;クロロホルム:メタノール:アンモニア水=10:1:0.1)で精製し、目的化合物(化合物6)2.2g(収率75%)を得た。

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.64(6H, s), 1.75–1.90(2H, m), 2.60–2.80(4H, m), 3.18–3.32(2H, m), 4.00–4.18(1H, m), 7.73(1H, dd, $J=1.7, 8.2\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 7.94(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

[0312] MS(ESI) m/z : 397.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0313] R_f値(NHプレート、展開溶媒;クロロホルム:メタノール=30:1): 0.52.

(第2工程)

[0314] [化46]



[0315] 化合物6(36mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、窒素雰囲気下塩化アセチル(0.0077mL)およびトリエチルアミン(0.015mL)を加え、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(シリカゲルプレート、展開溶媒;クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、目的化合物(化合物7)30mg(収率76%)を得た。

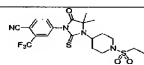
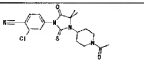
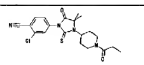
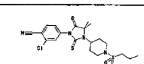
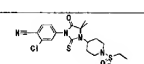
[0316] R_f値(シリカゲルプレート、展開溶媒;クロロホルム:メタノール=20:1): 0.32.

[0317] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.64(6H, s), 1.82–1.98(2H, m), 2.14(3H, s), 2.52–2.88(3H, m), 3.09–3.21(1H, m), 3.92–4.02(1H, m), 4.08–4.25(1H, m), 4.80–4.90(1H, m), 7.72(1H, dd, $J=1.7, 8.1\text{Hz}$), 7.84(1H, split s), 7.95(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

[0318] MS(ESI) m/z : 439.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

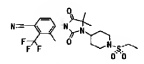
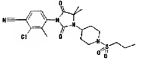
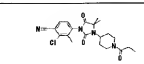
[0319] 実施例4と同様な方法により、以下の化合物を合成した。

[0320] [表2]

実施例番号	構造	データ
5		Rf 値(シリカゲルプレート、展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1:2) 0.3 MS(ESI) m/z 489.0 ([M+H] ⁺)
6		MS(ESI) m/z 405.1 ([M+H] ⁺) RT: 4.79min
7		MS(ESI) m/z 419.1 ([M+H] ⁺) RT: 5.19min
8		MS(ESI) m/z 469.2 ([M+H] ⁺) RT: 6.00min
9		MS(ESI) m/z 455.1 ([M+H] ⁺) RT: 5.64min

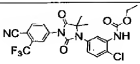
[0321] 実施例23第1工程および実施例4と同様な方法により、化合物5から以下の化合物を合成した。

[0322] [表3]

実施例番号	構造	データ
10		MS(ESI) m/z 487.1 ([M+H] ⁺) RT: 5.52min
11		MS(ESI) m/z 467.2 ([M+H] ⁺) RT: 5.59min
12		MS(ESI) m/z 417.2 ([M+H] ⁺) RT: 4.72min

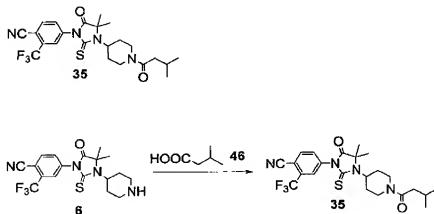
[0323] 実施例4第2工程と同様な方法により、化合物33から以下の化合物を合成した。

[0324] [表4]

実施例番号	構造	データ
13		<p>mp: 155-157 °C</p> <p>Rf 値(シリカゲルプレート、展開溶媒: クロロホルム: メタノール=100:1): 0.35</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (3H, t, J=7 Hz), 1.61 (6H, s), 4.25 (2H, q, J=7 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.23 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=8 Hz), 7.94 (1H, d, J=8 Hz), 8.03 (1H, d, J=8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.29 (1H, s)</p> <p>MS(ESI) m/z 495 ([M+H]⁺)</p>

[0325] [実施例14]

[0326] [化47]



[0327] 化合物6 (20mg)をジメチルホルムアミド(1mL)に溶解し、0°Cにて化合物46 (0.0666mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (9.3mg)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (11.7mg)を加え、0°Cにて10分間、室温にて4時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および

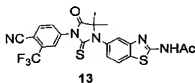
飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(シリカゲルプレート、展開溶媒;クロロホルム:メタノール=100:1)で精製し、目的物(化合物35) 4.6mg(収率19%)を得た。

[0328] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 0.99(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.63(6H, s), 1.80–1.95(2H, m), 2.07–2.28(3H, m), 2.50–2.85(3H, m), 3.03–3.15(1H, m), 3.99–4.25(2H, m), 4.80–4.93(1H, m), 7.71(1H, split d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.83(1H, split s), 7.95(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)。

[0329] MS(ESI) m/z : 481.0($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

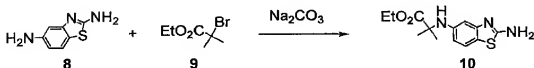
[実施例15]

[0330] [化48]



[0331] (第1工程)

[0332] [化49]



[0333] 窒素雰囲気下、化合物8(28.1g)、化合物9(76mL)および炭酸ナトリウム(54g)のN、N-ジメチルアセトアミド(200mL)混合溶液を120℃で17時間加熱還流した。室温まで冷却させて酢酸エチルを加え、ろ過をして減圧下溶媒を濃縮した。さらに、水を加えて酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1~1:0)を用いて精製し、目的化合物(化合物10) 47.5g(収率100%)を得た。

[0334] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.30(1H, d), 7.26(1H, s), 6.81(1H, d), 6.47(1H, q), 5.22(2H, s), 4.20–4.08(2H, m), 1.59(6H, s), 1.28–1.21(3H, m)。

(第2工程)

[0335] [化50]



[0336] 窒素雰囲気下、化合物10(45.7g)およびピリジン(27g)をジクロロメタン(438mL)に溶解し、 -10°C に冷却させて、塩化アセチル(20.0g)をゆっくり加えて 0°C で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて再結晶して目的化合物(化合物11)37g(収率68%)を得た。

[0337] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12.12(1H, s), 7.56(1H, d), 6.65(1H, d), 6.59(1H, q), 6.05(1H, s), 4.16(2H, q), 2.16(3H, s), 1.47(6H, s), 1.19(3H, t)。

(第3工程)

[0338] [化51]



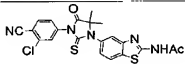
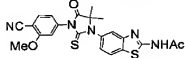
[0339] 窒素雰囲気下、化合物11(29.97g)、化合物12(27.66g)およびジメチルアミノピリジン(17.09g)をトルエン(341mL)に溶解し 100°C で12時間加熱還流した。室温まで冷却させて酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液で洗浄した。有機層を

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルを用いて再結晶して目的化合物(化合物13) 32.74g(収率70%)を得た。

[0340] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12.48(1H, s), 8.39(1H, d), 8.31(1H, d), 8.16-8.06(2H, m), 7.30(1H, q), 2.23(3H, s), 1.60(6H, s)。

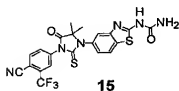
[0341] 実施例15と同様な方法により以下の化合物を合成した。

[0342] [表5]

実施例番号	構造	データ
16		MS(ESI) m/z 469.9([M+H] $^+$) RT: 5.60min
17		MS(ESI) m/z 465.9([M+H] $^+$) RT: 5.27min

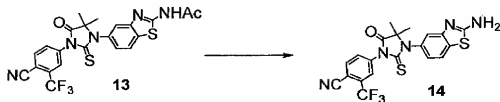
[0343] [実施例18]

[0344] [化52]



[0345] (第1工程)

[0346] [化53]



[0347] 化合物13(38.85g)をジオキサン(777mL)に溶解し、conc. HCl(233.1mL)

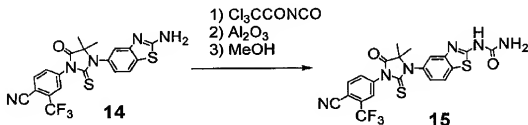
を加えて100℃で2時間加熱還流した。室温まで冷却させて、水を加えた後、2N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを10に調節して、酢酸エチルにて抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルを用いて再結晶して目的化合物(化合物14) 29. 29g(収率82%)を得た。

[0348] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8. 39(1H, d), 8. 31(1H, d), 8. 10(1H, q), 7. 81(1H, d), 7. 68(2H, s), 7. 30(1H, d), 6. 99(1H, q), 1. 53(6H, s)。

[0349] MS(ESI) m/z : 462. 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

(第2工程)

[0350] [化54]



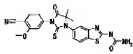
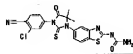
[0351] 窒素雰囲気下、化合物14(29. 26g)をアセトニトリル(308mL)とトルエン(920mL)の混合溶媒に溶解し、0℃に冷却して、トリクロロアセチルイソシアネート(15. 74 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下で濃縮して、 Al_2O_3 (977g)と酢酸エチル(500mL)を加えて40℃で2時間攪拌した。さらに、クロロホルム:メタノール=1:5の混合溶液(100mL)を加えて40℃で2時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過してメタノール4Lで洗浄し、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、酢酸エチル:n-ヘキサン、1:3~1:0)を用いて精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテルを用いて再結晶して目的化合物(化合物15) 24. 73g(収率77%)を得た。

[0352] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10. 87(1H, s), 8. 40(1H, d), 8. 32(1H, s), 8. 12-8. 03(2H, m), 7. 62(1H, d), 7. 19(1H, q), 6. 73(2H, brs), 1. 55(6H, s)。

[0353] MS(ESI) m/z : 505. 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

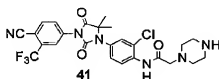
[0354] 実施例18と同様な方法により、以下の化合物を合成した。

[0355] [表6]

実施例番号	構造	データ
19		MS(ESI) m/z 467.0 ([M+H] ⁺) RT: 4.75min
20		MS(ESI) m/z 471.0 ([M+H] ⁺) RT: 5.15min

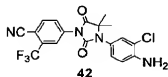
[0356] [実施例21]

[0357] [化55]



[0358] 出発原料である化合物42は、実施例22第1～5工程および実施例23第1～2工程と同様な方法により合成した。

[0359] [化56]

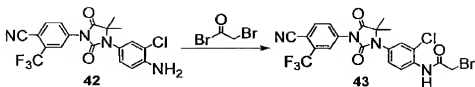


[0360] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝2：1)：0.22。

[0361] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.54(6H, s), 4.27(2H, br), 6.83(1H, d, J=8.4Hz), 6.99(1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.19(1H, d, J=2.2Hz), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.04(1H, d, J=8.4Hz), 8.19(1H, s)。

(第1工程)

[0362] [化57]



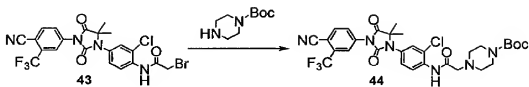
[0363] 化合物42(400mg)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃にてプロモセチルブロミド(0.123mL)およびトリエチルアミン(0.198mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン～ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物(化合物43)456mg(収率88%)を得た。

[0364] R_f値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1):0.24。

[0365] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.59(6H, s), 4.12(2H, s), 7.27(1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.41(1H, d, J=1.8Hz), 7.95(1H, d, J=8.4Hz), 8.03(1H, d, J=8.4Hz), 8.17(1H, s), 8.54(1H, d, J=8.8Hz), 8.90(1H, s)。

(第2工程)

[0366] [化58]



[0367] 化合物43(150mg)をジクロロメタン(3mL)に溶解し、0℃にて1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(154mg)およびトリエチルアミン(0.115mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン～ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製し、目的物(化合物44)166mg(収率93%)を得た。

[0368] R_f値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.28。

[0369] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 48(9H, s), 1. 58(6H, s), 2. 63(4H, br), 3. 24(2H, s), 3. 55(4H, br), 7. 23(1H, dd, $J=2. 2, 8. 8\text{Hz}$), 7. 38(1H, d, $J=2. 2\text{Hz}$), 7. 95(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 03(1H, d, $J=8. 1\text{Hz}$), 8. 17(1H, s), 8. 65(1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 10. 07(1H, s)。

(第3工程)

[0370] [化59]



[0371] 化合物44 (166mg)をジクロロメタン (3mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸 (3mL)を加え、窒素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー (シリカゲルプレート、展開溶媒;クロロホルム:メタノール:1%アンモニア水=10:1:0. 1)にて精製し、目的物 (化合物41) 32mgを得た。

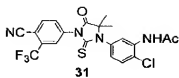
[0372] R_f 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒;クロロホルム:メタノール:1%アンモニア水=10:1:0. 1):0. 31。

[0373] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 58(6H, s), 2. 63(4H, br), 2. 96-3. 04(4H, m), 3. 20(2H, s), 7. 24(1H, dd, $J=1. 8, 8. 8\text{Hz}$), 7. 37(1H, d, $J=1. 8\text{Hz}$), 7. 95(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 02(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 18(1H, s), 8. 66(1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 10. 19(1H, s)。

[0374] $\text{MS (ESI)} m/z$: 549. 20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

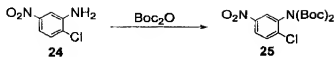
[実施例22]

[0375] [化60]



[0376] (第1工程)

[0377] [化61]

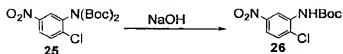


[0378] 化合物24 (34.5g) をジオキサン(400mL) に溶解し、ジ-*t*-ブチルジカーボネート(109g) およびジメチルアミノピリジン(4.9g) を加え、45分間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶を行ない、目的物(化合物25) 54.2g (収率73%) を得た。

[0379] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (18H, s), 7.62 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.12–8.18 (2H, m)。

(第2工程)

[0380] [化62]



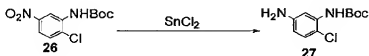
[0381] 化合物25 (54.2g) をテトラヒドロフラン(240mL) およびメタノール(480mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム(5.82g) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶を行ない、目的物(化合物26) 54.2g (収率75%) を得た。

[0382] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.55(9H, s), 7.12(1H, brs), 7.49(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=2.7, 8.8\text{Hz}$), 9.12(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$)

。

(第3工程)

[0383] [化63]

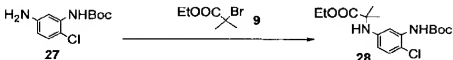


[0384] 化合物26(29.6g)をエタノール(1100mL)に溶解し、塩化スズ(II)(103g)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、氷水を加え、1N水酸化ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpHを約8に調整し、セライトろ過し、不溶物を酢酸エチルにて洗浄した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、目的物(化合物27)21.7g(収率82%)を得た。

[0385] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.52(9H, s), 2.60–3.60(2H, br), 6.28(1H, dd, $J=2.7, 8.5\text{Hz}$), 6.95(1H, brs), 7.06(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$)。

(第4工程)

[0386] [化64]



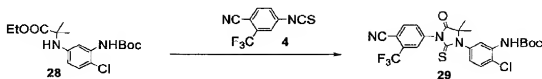
[0387] 化合物27(21.7g)をエタノール(15mL)に溶解し、炭酸ナトリウム(28g)および化合物9(40mL)を加え、3日間加熱還流した。放冷後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1~7:3)により精製し、目的物(化合物28)10.0g(収率31%)を得た。

[0388] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.21(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.51(9H, s),

1. 54(6H, s), 4. 17(2H, q, J=7. 1Hz), 6. 14(1H, dd, J=2. 7, 8. 8Hz),
6. 91(1H, brs), 7. 04(1H, d, J=8. 8Hz), 7. 53(1H, d, J=2. 7Hz)。

(第5工程)

[0389] [化65]



[0390] 化合物28(10. 0g)を1, 2-ジクロロエタン(150mL)に溶解し、化合物4(6. 4g)およびジメチルアミノピリジン(5. 31g)を加え、100℃にて15時間攪拌した。放冷後、減圧濃縮し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)により精製し、目的物(化合物29)5. 84g(収率39%)を得た。

[0391] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 52(9H, s), 1. 61(6H, s), 6. 91(1H, dd, J=2. 5, 8. 5Hz), 7. 01(1H, brs), 7. 48(1H, d, J=8. 5Hz), 7. 81(1H, dd, J=2. 5, 8. 2Hz), 7. 94-7. 98(2H, m), 8. 25(1H, d, J=2. 5Hz)。

(第6工程)

[0392] [化66]



[0393] 化合物29(5. 84g)をジクロロメタン(50mL)に溶解し、0℃にてトリフルオロ酢酸(25mL)を15分かけて滴下した後、室温にて30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製し、目的物(化合物30)4. 68g(収

率99%)を得た。

- [0394] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 58(6H, s), 6. 61(1H, dd, $J=2. 2, 8. 2\text{Hz}$), 6. 67(1H, d, $J=2. 2\text{Hz}$), 7. 39(1H, d, $J=8. 2\text{Hz}$), 7. 81(1H, dd, $J=2. 2, 8. 2\text{Hz}$), 7. 93–7. 98(2H, m)。

(第7工程)

- [0395] [化67]



- [0396] 化合物30(2. 5g)をジクロロメタン(60mL)に溶解し、0℃にてピリジン(1. 4mL)および塩化アセチル(0. 81mL)を滴下し、1時間攪拌した。水を加え、水層をジクロロメタンにて抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)により精製し、目的物(化合物31)2. 5g(収率91%)を得た。

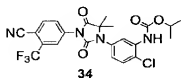
- [0397] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1):0. 1

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1. 62(6H, s), 2. 28(3H, s), 7. 02(1H, dd, $J=2. 5, 8. 5\text{Hz}$), 7. 54(1H, d, $J=8. 5\text{Hz}$), 7. 71(1H, brs), 7. 83(1H, dd, $J=1. 9, 8. 3\text{Hz}$), 7. 96–8. 00(2H, m), 8. 49(1H, d, $J=1. 9\text{Hz}$)。

- [0398] MS (ESI) m/z : 479 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)。

[実施例23]

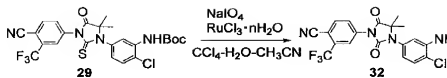
- [0399] [化68]



(第1工程)

[0400] (第1工程)

[0401] [化69]



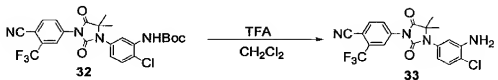
[0402] 化合物29(3.3g)を四塩化炭素(60mL)およびアセトニトリル(60mL)の混合溶媒に溶解し、水(120mL)を加え、0℃にて攪拌しながらメタ過ヨウ素酸ナトリウム(5.2g)および塩化ルテニウムn水和物(63.5mg)を加え、0℃にて1時間45分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、クロロホルム)により精製し、目的物(化合物32)2.76g(収率86%)を得た。

[0403] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:クロロホルム=1:9、3回展開):0.38。

[0404] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53(9H, s), 1.61(6H, s), 6.92(1H, dd, $J=2.6, 8.4\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 7.45(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.18(1H, s), 8.28(1H, split s)。

(第2工程)

[0405] [化70]



[0406] 実施例22第6工程と同様な反応により、化合物32(2.76g)より目的物(化合物33)1.87g(収率84%)を得た。

[0407] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.22(2H, s), 6.61(1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.18(1H, s)。

[0408] MS (ESI) m/z : 423. 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

(第3工程)

[0409] [化71]



[0410] 化合物33(40mg)をジオキサン(1mL)に溶解し、トリホスゲン(20mg)を加え30分間攪拌した後、イソプロピルアルコール(0.2mL)を加えた。反応液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(0.086mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を乾燥し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、目的物(化合物34)40.5mg(収率83%)を得た。

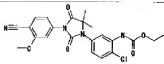
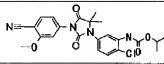
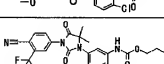
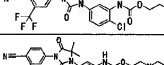
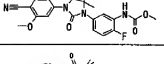
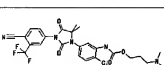
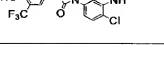


[0411] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1、2回展開):0.41。

[0412] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33(6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.61(6H, s), 5.00–5.06(1H, m), 6.96(1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 7.18(1H, s), 7.46(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.04(1H, dd, $J=1.8, 8.4\text{Hz}$), 8.18(1H, s), 8.30(1H, split s)。

[0413] MS (ESI) m/z : 509. 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0414] 実施例23と同様な方法により以下の化合物を合成した。

[0415] [表7-1]

実施例番号	構造	データ
2 4		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35(3H, t), 1.60(6H, s), 3.96(3H, s), 4.26(2H, q), 7.00(1H, dd), 7.22-7.31(3H, m), 7.46(1H, d), 7.65(1H, d), 8.29(1H, s). RT: 5.97min
2 5		MS(ESI) m/z 471.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) RT: 6.47min
2 6		MS(ESI) m/z 471.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) RT: 6.50min
2 7		MS(ESI) m/z 547.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) RT: 5.70min
2 8		MS(ESI) m/z 538.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) RT: 4.70min
2 9		MS(ESI) m/z 593.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) RT: 4.45min
3 0		MS(ESI) m/z 427.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) RT: 5.12min
3 1		MS(ESI) m/z 504.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) RT: 4.40min
3 2		MS(ESI) m/z 552.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) RT: 4.79min
3 3		MS(ESI) m/z 561.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) RT: 5.82min

[0416] [表7-2]

3 4		MS(ESI) m/z : 632.0 ($[M+Na]^+$) RT: 6.80min
-----	--	---

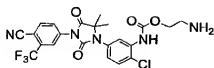
[0417] 実施例23第3工程と同様な方法により、化合物6から以下の化合物を合成した。

[0418] [表8]

実施例番号	構造	データ
3 5		MS(ESI) m/z : 511.2 ($[M+H]^+$) RT: 4.29min
3 6		MS(ESI) m/z : 512.2 ($[M+H]^+$) RT: 4.49min

[0419] [実施例37]

[0420] [化72]



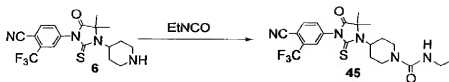
[0421] 実施例22第6工程と同様な方法により、実施例化合物34 (65. 1mg)より目的物2 6. 3mg (収率48%)を得た。

[0422] MS (ESI) m/z : 532. 1 ($[M+Na]^+$)。

[0423] RT: 4. 57分。

[0424] [実施例38]

[0425] [化73]



[0426] 化合物6 (50.0mg)をアセトニトリル(1mL)に溶解し、エチルイソシアネート(0.0197mL)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒、ジクロロメタン～ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、目的物(化合物45)50.9mg(収率86%)を得た。

[0427] MS(ESI) m/z :468.1 ($[M+H]^+$)。

[0428] RT:5.27分。

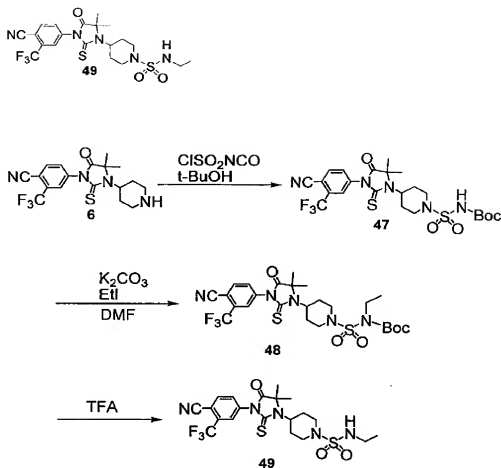
[0429] 実施例38と同様な方法により、以下の化合物を合成した。

[0430] [表9]

実施例番号	構造	データ
39		MS(ESI) m/z : 482.0 ($[M+H]^+$) RT: 5.57min
40		MS(ESI) m/z : 434.0 ($[M+H]^+$) RT: 4.94min
41		MS(ESI) m/z : 448.1 ($[M+H]^+$) RT: 5.27min

[0431] [実施例42]

[0432] [化74]



[0433] クロロスルホニルイソシアネート(0.0326mL)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、0℃にて t -ブタノール(0.0346mL)およびトリエチルアミン(0.105mL)を加え、20分間攪拌した。これに、化合物6(100mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解した溶液を加え、室温にて15分間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物47(94.0mg、収率65%)を得た。

[0434] 化合物47(51.0mg)をジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウムおよびヨウ化エチルを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧

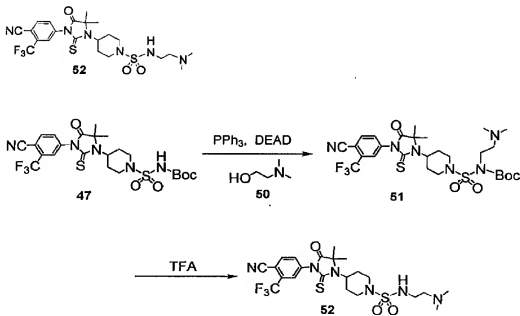
濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物48(42.3mg、収率79%)を得た。化合物48(42.3mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(シリカゲルプレート、展開溶媒;ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、目的物(化合物49)30.8mgを得た(収率87%)。

[0435] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.23(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.65(6H, s), 1.88–1.97(2H, m), 2.79–2.95(3H, m), 3.11–3.21(2H, m), 3.83–4.03(3H, m), 4.06–4.25(1H, m), 7.72(1H, split d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.84(1H, split s), 7.95(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

[0436] RT:5.97分。

[実施例43]

[0437] [化75]



[0438] 化合物47(40.0mg)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、窒素雰囲気下、0℃にてトリフェニルホスフィン(27.2mg)、化合物50(0.0105mL)およびジエチルアゾジカルボキシレート(0.0472mL)を加え、終夜攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾

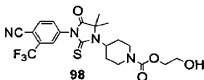
燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物51 (31.2mg)を得た。これをジクロロメタン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、0℃にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(シリカゲルプレート、展開溶媒:ジクロロメタン:メタノール=10:1)にて精製し、目的物(化合物52)7.0mgを得た(収率18%)。

[0439] MS (ESI)m/z: 547.1 ([M+H]⁺)。

[0440] RT: 4.55分。

[実施例44]

[0441] [化76]



[0442] (第1工程)

[0443] [化77]



[0444] 化合物5(6.9g)をジオキサン(150mL)に溶解し、濃塩酸(150mL)を加え100℃にて終夜攪拌した。反応液を室温にまで冷却し、5N NaOHを加え約pH10とした。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、0℃にて4N HClジオキサン溶液(5mL)を加えた。析出した固体をろ取し、真空乾燥し、目的物(化合物99)5.8g(収率91%)を得た。

[0445] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.58(6H, s), 1.83-1.86(2H, br

m), 3.03–3.13(4H, m), 3.36–3.39(2H, br m), 3.47–3.49(1H, m), 3.65–3.73(1H, m), 4.16–4.19(1H, br m), 7.99(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 8.21(1H, d, J=1.5Hz), 8.36(1H, d, J=8.1Hz)。

[0446] MS(ESI)m/z:397.1 ([M+H]⁺)。

(第2工程)

[0447] [化78]



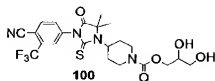
[0448] 化合物99(100mg)をジオキサン(4mL)に懸濁させ、窒素雰囲気下、0℃にてトリホスゲン(48mg)を加え、室温にて30分間攪拌した。酢酸2-ヒドロキシエチルエステル(72mg)、トリエチルアミン(140mg)およびジメチルアミノピリジン(28mg)を加え、30分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N HClおよび飽和食塩水にて洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。得られた残滓をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、1N NaOH(2mL)を加え1時間攪拌した。反応液を2N HClにて中和し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、目的物(化合物98)67mg(収率60%)を得た。

[0449] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :1.64(6H, s), 1.86(2H, d, J=11.4Hz), 2.41(1H, t, J=5.9Hz), 2.74–2.87(3H, br m), 3.86(2H, dd, J=4.6, 2.3Hz), 4.21–4.33(5H, m), 7.73(1H, d, J=8.3Hz), 7.84(1H, s), 7.96(1H, d, J=8.3Hz)。

[0450] MS(ESI)m/z:585.0 ([M+H]⁺)。

[実施例45]

[0451] [化79]



[0452] (第1工程)

[0453] [化80]



[0454] 化合物99 (150mg)をジオキサン(6mL)に懸濁させ、窒素雰囲気下、0℃にてトリホスゲン(72mg)を加え、室温にて30分間撹拌した。2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イルメタノール(231mg)、トリエチルアミン(212mg)およびジメチルアミノピリジン(43mg)を加え、30分間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N HClおよび飽和食塩水にて洗浄し、乾燥し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:0~1:3)にて精製し、目的物(化合物101)52mg(収率27%)を得た。

[0455] R_f値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:3):0.33。

[0456] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.37(3H, s), 1.44(3H, s), 1.64(6H, s), 1.85(2H, d, J=9.5Hz), 2.73-2.85(4H, m), 3.78(1H, t, J=7.1Hz), 4.07-4.20(4H, m), 4.34-4.35(3H, m), 7.73(1H, d, J=8.3Hz), 7.84(1H, s), 7.95(1H, d, J=8.3Hz)。

[0457] MS(ESI-) m/z: 613.2 ([M+AcONH₄]⁺)

(第2工程)

[0458] [化81]



[0459] 化合物101 (52mg)をテトラヒドロフラン(2.5mL)に溶解し、6N HCl(2.5mL)を加え、窒素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。2N NaOHにて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=15:1)で精製し、目的物(化合物100)32mg(収率66%)を得た。

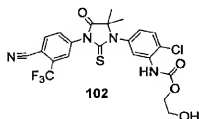
Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;クロロホルム:メタノール=15:1):0.41。

[0460] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.64(6H, s), 1.86(2H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 2.32(1H, s), 2.81–2.95(5H, br m), 3.59–3.71(2H, m), 3.91–3.92(1H, m), 4.18–4.32(5H, br m), 7.72(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 7.96(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)。

[0461] MS(ESI) m/z :515.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例46]

[0462] [化82]



[0463] (第1工程)

[0464] [化83]



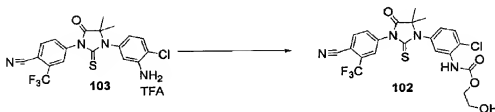
[0465] 化合物29(277mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え室温にて1.5時間攪拌した。さらにトリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え室温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、目的物(化合物103)236mg(収率88%)を得た。

[0466] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.59(6H, s), 6.61(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.68(1H, s), 7.40(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 7.98(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

[0467] MS(ESI) m/z : 439.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(第2工程)

[0468] [化84]



[0469] 化合物103(97mg)をジオキサン(0.23mL)に懸濁させ、 0°C にてトリホスゲン(80mg)を加え、室温にて10分間攪拌した。再び反応液を 0°C に冷却し、酢酸2-ヒドロキシエチルエステル(0.15mL)、トリエチルアミン(0.08mL)を加え、 0°C にて10分間、室温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて $\text{pH}8\sim 10$ とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解し、1N NaOH (2mL)を加え、 0°C ～室温にて1時間攪拌した。反応液に塩酸を加え pH を約4とし、酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:0～2:3)にて精製し、目的物(化合物102)61.2mg(収率62%)を得た。

[0470] Rf 値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.31。

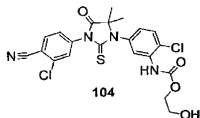
MS(ESI) m/z : 527.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0471] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.62(6H, s), 3.90–3.92(2H, m), 4.

33-4. 36(2H, m), 6. 97(1H, dd, J=8. 5, 2. 5Hz), 7. 34(1H, s), 7. 52(1H, d, J=8. 5Hz), 7. 82(1H, dd, J=8. 3, 2. 0Hz), 7. 94(1H, d, J=2. 0 Hz), 7. 97(1H, d, J=8. 3Hz), 8. 23(1H, d, J=2. 5Hz)。

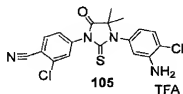
[実施例47]

[0472] [化85]



[0473] 出発原料である化合物105は、実施例22第1～5工程および実施例46第1工程と同様な方法により合成した。

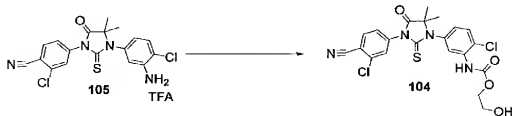
[0474] [化86]



[0475] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 57(6H, s), 6. 61(1H, d, J=8. 1Hz), 6. 68(1H, s), 7. 40(1H, d, J=8. 4Hz), 7. 51(1H, d, J=8. 4Hz), 7. 67(1H, s), 7. 81(1H, d, J=8. 1Hz)。

[0476] MS (ESI) m/z : 405. 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0477] [化87]



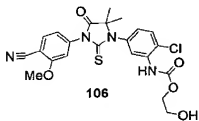
[0478] 化合物105(90mg)をジオキサン(0.16mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.02 mL)を加えた。反応液を0℃に冷却し、トリホスゲン(73mg)を加え、室温にて15分間攪拌した。0℃にてエチレングリコール(0.2mL)を加え、室温にてトリエチルアミン(0.2mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:0～2:3)および薄層クロマトグラフィー(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=35:1)にて精製し、目的物(化合物104)41.4mg(収率54%)を得た。

[0479] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.58(6H, s), 2.07(1H, s), 3.92(2H, s), 4.35(2H, s), 6.98(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.36(1H, s), 7.51–7.53(2H, m), 7.68(1H, s), 7.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.24(1H, s)。

[0480] $\text{MS}(\text{ESI})_{\text{m/z}}$: 493.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例48]

[0481] [化88]



[0482] 本化合物は、実施例47と同様な方法により合成した。

[0483] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.60(6H, s), 1.97(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.92–3.93(2H, m), 3.98(3H, s), 4.35(2H, t, $J=3.8\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.08–7.10(2H, m), 7.35(1H, s), 7.53(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.25(1H, s)。

[0484] $\text{MS}(\text{ESI})_{\text{m/z}}$: 489.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例49]

[0485] [化89]



[0486] 実施例45と同様な方法により、化合物103(139mg)より目的物(化合物107) 103 . 4mg(収率70%)を得た。

[0487] R_f値(シリカゲルプレート、展開溶媒;酢酸エチル):0. 52。

[0488] MS(ESI)m/z:557. 1 ([M+H]⁺)。

[実施例50]

[0489] [化90]



[0490] 実施例45と同様な方法により、化合物105(100mg)より目的物(化合物108) 47. 3mg(収率47%)を得た。

[0491] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ : 1. 59(6H, s), 2. 09(1H, brs), 2. 63(1H , d, J=5. 2Hz), 3. 60-3. 80(2H, m), 3. 95-4. 05(1H, m), 4. 24-4. 3 6(2H, m), 6. 97(1H, dd, J=8. 3, 2. 2Hz), 7. 34(1H, s), 7. 48-7. 52(2 H, m), 7. 67(1H, d, J=3. 4Hz), 7. 80(1H, d, J=8. 5Hz), 8. 20(1H, d, J =2. 2Hz)。

[0492] MS(ESI)m/z:523. 0 ([M+H]⁺)。

[実施例51]

[0493] [化91]



[0494] 実施例45と同様な方法により、化合物109(98mg)より目的物(化合物110)48.6 mg(収率49%)を得た。

[0495] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.60(6H, s), 2.07(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.60(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.62–3.77(2H, m), 3.95–4.02(1H, m), 3.97(3H, s), 4.24–4.36(2H, m), 6.99(1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$), 7.00–7.09(2H, m), 7.34(1H, s), 7.51(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[0496] MS(ESI)m/z: 519.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例52]

[0497] [化92]



[0498] 化合物103(120mg)をジクロロメタン(0.23mL)に溶解し、トリホスゲン(120mg)およびN,N-ジメチルアミノエタノール(0.46mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンにて希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的物(化合物111)70.5 mg(収率55%)を得た。

[0499] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.61(6H, s), 2.32(6H, s), 2.63(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.29(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.95(1H, dd, $J=10.4, 1.3\text{Hz}$), 7.37(1H, s), 7.49(1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=10.4, 1.3\text{Hz}$), 7.92–7.99(2H, m), 8.26(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$)。

[0500] MS(ESI)m/z: 554.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例53]

[0501] [化93]



[0502] 実施例52と同様な方法により、化合物105(130mg)より目的物(化合物112)59.1mg(収率53%)を得た。

[0503] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 59(6H, s), 2. 31(6H, s), 2. 63(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4. 29(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6. 94(1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$), 7. 36(1H, s), 7. 48–7. 51(2H, m), 7. 65(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7. 79(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8. 24(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[0504] MS(ESI) m/z : 520. 1($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例54]

[0505] [化94]



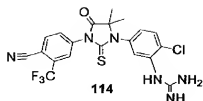
[0506] 実施例52と同様な方法により、化合物109(122mg)より目的物(化合物113)80.8mg(収率66%)を得た。

[0507] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 60(6H, s), 2. 31(6H, s), 2. 63(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3. 97(3H, s), 4. 29(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6. 95(1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$), 7. 06–7. 09(2H, m), 7. 36(1H, s), 7. 49(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7. 69(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8. 25(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[0508] MS(ESI) m/z : 516. 2($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例55]

[0509] [化95]



[0510] (第1工程)

[0511] [化96]



[0512] 化合物103(50mg)をN, N-ジメチルアセトアミド(0. 1mL)に溶解し、トリエチルアミン(0. 04mL)およびN, N'-ビス-Boc-グアニルピラゾール(46mg)を加え、2時間攪拌した。トリエチルアミン(0. 04mL)を加え、3時間攪拌した。トリフルオロ酢酸(0. 046mL)を加え、1時間攪拌した。N, N'-ビス-Boc-グアニルピラゾール(46mg)を加え、終夜攪拌した。反応液をジクロロメタンにて希釈し、水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:0~7:3)および薄層クロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、目的物(化合物115)51. 5mg(収率79%)を得た。

[0513] R_f値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:2):0. 7。

[0514] MS(ESI) m/z :702. 9([M+Na]⁺)。

(第2工程)

[0515] [化97]



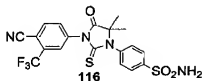
[0516] 化合物115(51.5mg)をジクロロメタン(0.15mL)に溶解し、0℃にてトリフルオロ酢酸(0.15mL)を加え、室温にて2.5時間攪拌した。トリフルオロ酢酸(0.05mL)を加え、30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物(化合物114)35.7mg(収率98%)を得た。

[0517] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.60(6H, s), 6.40(1H, s), 6.85(1H, dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.81(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.95–7.97(2H, m), 8.27(1H, s)。

[0518] MS(ESI) m/z : 481.2($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

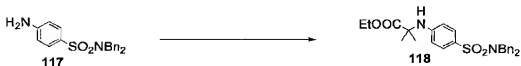
[実施例56]

[0519] [化98]



[0520] (第1工程)

[0521] [化99]



[0522] 化合物117(6.41g)をジオキサン(38.5mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(12.7mL)を加えた。窒素雰囲気下、60℃にて2-プロモ-2-メチルプロピオン

酸(6.08g)のジオキサン(38.5mL)溶液を滴下し、60℃にて2時間攪拌した。反応液を氷冷し、5N NaOH(90mL)を加え60℃にて2時間攪拌した。放冷後、トルエンにて抽出し、水層を氷冷し5N HClを加えpH6とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール(25mL)に溶解し、0℃にて塩化チオニル(1.35mL)を滴下し、66時間加熱還流した。放冷後減圧濃縮し、トルエンを加え、炭酸ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、目的物(化合物118)7.3g(収率85%)を得た。

[0523] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.69。

[0524] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.21(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.61(6H, s), 4.20(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.27(4H, s), 4.61(1H, s), 6.55(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.03(4H, br s), 7.21(6H, s), 7.62(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)。

[0525] MS(ESI)m/z: 467.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

(第2工程)

[0526] [化100]



[0527] 化合物118(1.0g)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.28mL)に溶解し、2-トリフルオロメチル-4-イソチオシアネート-ベンズニトリル(624mg)およびジイソプロピルエチルアミン(0.0794mL)を加え、100℃にて4時間攪拌した。放冷後水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、目的物(化合物119)442mg(収率30%)を得た。

[0528] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.62(6H, s), 4.42(4H, s), 7.04-7.06(4H, m), 7.25-7.26(6H, m), 7.43(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.85(1H, dd

, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$), $7.96-8.02(4\text{H}, \text{m})$ 。

[0529] MS (ESI) m/z : 649. 1 ($[M+H]^+$)。

(第3工程)

[0530] [化101]



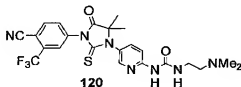
[0531] 化合物119(442mg)に濃硫酸(13mL)を加え、室温にて15分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、目的物(化合物116)197mg(収率62%)を得た。

[0532] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.54(6H, s), 7.53(2H, s), 7.61(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.01(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.31(1H, s), 8.41(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)。

[0533] MS (ESI) m/z : 469. 1 ($[M+H]^+$)。

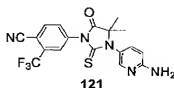
[実施例57]

[0534] [化102]



[0535] 出発原料の化合物121は、実施例56第1～2工程および実施例22第6工程と同様な方法により合成した。

[0536] [化103]



[0537] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.58(6H, s), 4.73(2H, s), 6.62(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35(1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$), 7.93–8.01(3H, m)。

[0538] MS(ESI) m/z : 406. 2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0539] [化104]



[0540] 化合物121(150mg)をジオキサン(3.7mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.515mL)を加えた。0℃に冷却し、トリホスゲン(110mg)を加え、0℃にて10分間撹拌した。N,N-ジメチルエチレンジアミン(0.406mL)を加え、撹拌しながら反応液を室温に戻した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール)で精製し、目的物(化合物120)29mg(収率15%)を得た。

[0541] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.60(6H, s), 2.30(6H, s), 2.53(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.46–3.48(2H, m), 7.02(1H, br s), 7.53(1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=8.2, 1.7\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$)。

[0542] なお、 δ 7.26付近のクロロホルムのピークに1H分のピークが重なっている。

[0543] MS(ESI) m/z : 520. 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例58]

[0544] [化105]



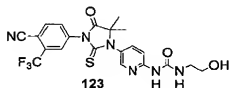
[0545] 実施例57と同様な方法により、化合物121(150mg)より目的物(化合物122)51 mg(収率26%)を得た。

[0546] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 60(6H, s), 2. 32(6H, s), 2. 64(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4. 32(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7. 63(1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$), 7. 69(1H, s), 7. 84(1H, dd, $J=8.2, 1.6\text{Hz}$), 7. 95(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7. 99(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8. 17(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8. 20(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$)。

[0547] MS(ESI) m/z : 520. 9($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例59]

[0548] [化106]



[0549] (第1工程)

[0550] [化107]



[0551] 化合物121(150mg)をテトラヒドロフラン(1. 85mL)に溶解し、0℃にてピリジン(0. 039mL)およびクロロギ酸フェニル(0. 06mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N HClおよび飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュ

ユカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、目的物(化合物124) 2.01. 6mg(収率77%)を得た。

Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:3):0. 78。

[0552] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 59(6H, s), 7. 21(2H, d, $J=7. 7\text{Hz}$), 7. 29-7. 30(1H, m), 7. 43-7. 45(2H, m), 7. 68(1H, dd, $J=8. 8, 2. 6\text{Hz}$), 7. 83(1H, dd, $J=8. 1, 1. 8\text{Hz}$), 7. 95(1H, d, $J=1. 8\text{Hz}$), 7. 99(1H, d, $J=8. 1\text{Hz}$), 8. 22(1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 8. 29(1H, d, $J=2. 6\text{Hz}$), 8. 40(1H, s)。

[0553] MS(ESI) m/z :526. 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

(第2工程)

[0554] [化108]



[0555] 化合物124(20mg)をジクロロメタン(0. 6mL)に溶解し、エタノールアミン(0. 0046mL)およびトリエチルアミン(0. 0106mL)を加え、室温にて終夜撹拌した。これとは別に、化合物124(60mg)をジクロロメタン(1. 8mL)に溶解し、エタノールアミン(0. 0413mL)およびトリエチルアミン(0. 095mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。これら2つの反応液をあわせ、水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を0. 5N HClおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、目的物(化合物123)54. 8mg(収率73%)を得た。

[0556] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;酢酸エチル):0. 32。

[0557] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 60(6H, s), 2. 80(1H, s), 3. 59(2H, dd, $J=5. 1, 10. 2\text{Hz}$), 3. 85(2H, dd, $J=4. 9, 9. 8\text{Hz}$), 6. 97(1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 7. 56(1H, dd, $J=8. 8, 2. 6\text{Hz}$), 7. 84(1H, d, $J=8. 1\text{Hz}$), 7. 96(1H, s), 7. 99(1H, d, $J=8. 1\text{Hz}$), 8. 16(1H, d, $J=2. 6\text{Hz}$), 8. 36(1H, s), 9. 41(1H

, s)。

[0558] MS (ESI) m/z : 493. 1 ($[M+H]^+$)。

[実施例60]

[0559] [化109]



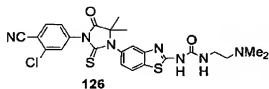
[0560] 実施例59第2工程と同様な方法により、化合物124 (70mg)より目的物(化合物125) 43mg (収率65%)を得た。

[0561] R_f値(シリカゲルプレート、展開溶媒;酢酸エチル): 0. 49。

[0562] MS (ESI) m/z : 494. 1 ($[M+H]^+$)。

[実施例61]

[0563] [化110]



[0564] (第1工程)

[0565] [化111]



[0566] 化合物11 (1. 5g)および2-クロロ-4-イソチオシアネート-ベンズニトリル (1. 9 g)をN, N-ジメチルアセトアミド(5mL)に溶解し、microwave反応装置にて160℃にて5分間攪拌した。放冷後水を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を減圧濃縮

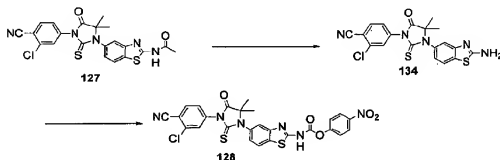
し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:0~2:3)で精製し、析出した固体をろ取り、ジクロロメタンにて洗浄し、真空乾燥し、目的物(化合物127)1.12g(収率51%)を得た。

[0567] R_f値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.21。

[0568] MS(ESI)m/z:470.0([M+H]⁺)。

(第2工程)

[0569] [化112]



[0570] 化合物127(1.12g)をジオキサン(10mL)に懸濁させ、濃塩酸(3mL)を加え100℃にて2時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、2N NaOHを加えpHを約10とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、ヘキサンを加えた。析出した固体をろ取り、化合物134の粗生成物655.5mgを得た。さらにろ液を濃縮しヘキサンを加えて析出した固体をろ取り、化合物134の粗生成物320.6mgを得た。この粗生成物320.6mgをトルエンに溶解し、クロロギ酸4-ニトロフェニル(250mg)を加え、110℃にて4.5時間攪拌した。放冷後酢酸エチルを加えて析出した固体をろ取り、目的物(化合物128)326.4mgを得た。

[0571] R_f値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.41。

[0572] MS(ESI)m/z:593.1([M+H]⁺)。

(第3工程)

[0573] [化113]



[0574] 化合物128(97mg)をジクロロメタン(0.17mL)に懸濁させ、N, N-ジメチルエチレンジアミン(0.36mL)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液をジクロロメタンにて希釈し、水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的物(化合物126)31.3mg(収率43%)を得た。

[0575] R_f値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.22。

[0576] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ:1.60(6H, s), 2.38(6H, s), 2.61(2H, s), 3.46(2H, s), 7.12(1H, dd, J=8.2, 1.9Hz), 7.53(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.59(1H, d, J=1.6Hz), 7.70(1H, d, J=1.9Hz), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, d, J=8.5Hz)。

[0577] MS(ESI)^{m/z}:542.0([M+H]⁺)。

[実施例62]

[0578] [化114]



[0579] 化合物128(102.7mg)をジクロロメタン(0.17mL)に懸濁させ、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イルメチルアミン(0.448mL)を滴下し、室温にて2.5時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(0.2mL)に溶解し、6N HCl(0.4mL)を加え、室温にて2.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ジクロロメタン:メタノール

=1:0~4:1)で精製し、目的物(化合物129)51mg(収率54%)を得た。

[0580] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.32。

[0581] MS(ESI)m/z:545.0([M+H]⁺)。

[実施例63]

[0582] [化115]



[0583] 実施例61第3工程と同様な方法により、化合物128(97mg)より目的物(化合物130)35.3mg(収率42%)を得た。

[0584] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.35。

[0585] MS(ESI)m/z:515.1([M+H]⁺)。

[実施例64]

[0586] [化116]



[0587] 実施例61第3工程と同様な方法により、化合物128(97mg)より目的物(化合物131)55.4mg(収率62%)を得た。

Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.31。

[0588] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ:1.60(6H, s), 2.36(6H, s), 2.71(2H, t, J=5.5Hz), 4.43(2H, t, J=5.5Hz), 7.12(1H, dd, J=8.3, 1.9Hz), 7.53(1H, dd, J=8.3, 1.9Hz), 7.66(1H, d, J=1.9Hz), 7.71(1H, d, J=1.9Hz), 7.80(2H, d, J=8.3Hz)。

[0589] MS(ESI)m/z:543.0([M+H]⁺)。

[実施例65]

[0590] [化117]



[0591] 化合物128(102mg)をジクロロメタン(0.17mL)に懸濁させ、2, 2-ジメチルー1, 3-ジオキソラン-4-イルメタノール(0.45mL)およびトリエチルアミン(0.048mL)を滴下し、室温にて1.5時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(0.2mL)に溶解し、6N HCl(0.6mL)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。2N NaOHを加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ジクロロメタン:メタノール=1:0~9:1)で精製し、目的物(化合物132)55.3mg(収率59%)を得た。

[0592] R_f値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.22。

[0593] MS(ESI)m/z:546.2([M+H]⁺)。

[実施例66]

[0594] [化118]



[0595] 化合物128(100mg)をジクロロメタン(0.17mL)に懸濁させ、エチレングリコール(0.189mL)およびトリエチルアミン(0.047mL)を滴下し、室温にて30分間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮しフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ジクロロメタン:メタノール=1:0~9:1)で精製し、目的物(化合物133)56.6mg(収率71%)を得た。

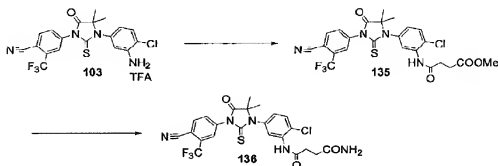
[0596] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ:1.62(6H, s), 1.96(1H, s), 3.92-3.99(2H, br m), 4.45-4.50(2H, m), 7.21(1H, dd, J=8.2, 1.9Hz), 7.5

3 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9Hz), 7. 70 (1H, d, J=1. 9Hz), 7. 81 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 87 (1H, s), 7. 94 (1H, d, J=8. 2Hz), 10. 65 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 516. 1 ($[M+H]^+$).

[実施例67]

[0597] [化118-1]



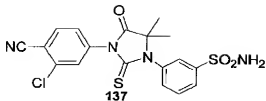
[0598] 化合物103 (50mg) をジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン (0. 04mL) および4-クロロ-4'-オキシ酪酸メチル (0. 018mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。トリエチルアミン (0. 04mL) を加え2時間攪拌した。4-クロロ-4'-オキシ酪酸メチル (0. 018mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、化合物135の粗生成物68. 8mgを得た。この粗生成物65mgに0℃にて7Nアンモニア/メタノール (2mL) を加え、50℃にて4時間攪拌した。放冷後減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物 (化合物136) 32. 3mgを得た。

[0599] R_f値 (シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1) : 0. 24。

[0600] MS (ESI) m/z : 538. 0 ($[M+H]^+$).

[実施例68]

[0601] [化119]



[0602] (第1工程)

[0603] [化120]



[0604] 化合物137 (2.03g)を酢酸エチル(10mL)およびN, N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1.47mL)を滴下し、室温にて終夜撹拌した。反応液にヘキサン(20mL)を加え、終夜放置した。析出した固体をろ取し、真空乾燥して目的物(化合物138)2.37g(収率92%)を得た。

[0605] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:2):0.29。

[0606] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:3.04(3H, s), 3.21(3H, s), 7.68(1H, t, J=8.1Hz), 8.18(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.1Hz), 8.37(1H, d, J=8.1Hz), 8.71(1H, s)。

[0607] MS(ESI)m/z:258.1 ([M+H]⁺)。

(第2工程)

[0608] [化121]



[0609] 化合物138(1.18g)をメタノール(50mL)およびテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、10%Pd/C(108mg)を加え、水素雰囲気下室温にて終夜撹拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮し、真空乾燥して目的物(化合物139)1.02g(収率98%)を得た。

[0610] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:2):0.097。

[0611] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.03(3H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 3.13(3H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 3.86(2H, s), 6.77–6.80(1H, m), 7.22–7.26(3H, m), 8.11(1H, s)。

(第3工程)

[0612] [化122]



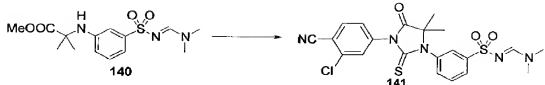
[0613] 化合物139(250mg)および2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸(185mg)をジオキサン(1.1mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0.385mL)を加え70℃にて2時間撹拌した。放冷後、6N HClを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、室温にて撹拌しながら、ジアゾメタンのエーテル溶液(N-メチル-N'-ニトロ-N'-ニトロソグアニジン)を40%KOH水溶液に溶解し、エーテルで抽出して調製した)を反応液の黄色が消えなくなるまで加えた。反応液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物140)275.5mg(収率77%)を得た。

[0614] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.079。

[0615] MS(ESI)m/z: 328.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

(第4工程)

[0616] [化123]



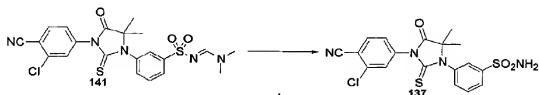
[0617] 実施例15第3工程と同様な方法により、化合物140(327mg)より目的物(化合物141)322.3mg(収率80%)を得た。

[0618] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.24。

[0619] MS(ESI)m/z:490.1([M+H]⁺)。

(第5工程)

[0620] [化124]



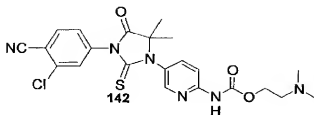
[0621] 化合物141(222.3mg)をエタノール(0.3mL)に溶解し、4N硫酸(0.3mL)を加え、90℃にて5時間撹拌した。放冷後、水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール(0.2mL)に溶解し、4.5N硫酸(0.2mL)を加え、90℃にて1.5時間撹拌した。放冷後、水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物137)78mg(収率39%)を得た。

[0622] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ:1.60(6H, s), 4.92(2H, s), 7.48-7.54(2H, m), 7.67(1H, d, J=1.9Hz), 7.71(1H, t, J=7.9Hz), 7.81(1H, d, J=8.2Hz), 7.89(1H, t, J=1.9Hz), 8.06(1H, dt, J=7.9, 1.9Hz)。

[0623] MS(ESI)m/z:435.0([M+H]⁺)。

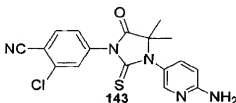
[実施例69]

[0624] [化125]



[0625] 出発原料の化合物143は、実施例56第1～2工程および実施例22第6工程と同様な方法により合成した。

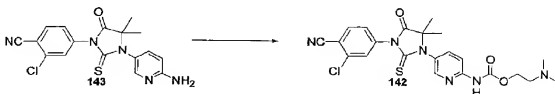
[0626] [化126]



[0627] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50 (6H, s), 6.37 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=8.2, 1.8\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

[0628] $\text{MS (ESI)} m/z$: 372. 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0629] [化127]



[0630] 化合物143 (150mg) をジオキサン (15mL) に溶解しトリエチルアミン (0.558mL) を加え、窒素雰囲気下0℃に冷却した。トリホスゲン (119mg) を加え10分間攪拌した後ジメチルアミノエタノール (0.801mL) を加え、室温にて10分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (NHシ

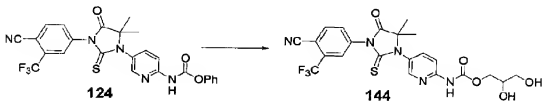
リカゲル、展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1:0～0:1）および薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；ジクロロメタン：メタノール＝15:1）で精製し、目的物（化合物142）50 mg（収率26%）を得た。

[0631] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 51 (6H, s), 2. 20 (6H, s), 2. 52 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4. 22 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7. 73 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$), 7. 80 (1H, dd, $J=9.0, 2.6\text{Hz}$), 8. 00 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8. 03 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8. 19 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8. 26 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 10. 48 (1H, s)。

[0632] MS (ESI) m/z : 487. 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【実施例70】

[0633] [化128]



[0634] 化合物124 (75mg) および2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イルメタノール (0. 106mL) をジクロロメタン (1. 5mL) に溶解し、トリエチルアミン (0. 12mL) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (2mL) に溶解し、6N HCl (1mL) を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、目的物（化合物144）40mg（収率53%）を得た。

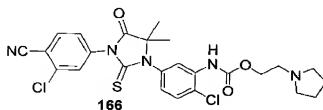
[0635] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 60 (6H, s), 2. 14 (1H, s), 2. 65 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3. 65-3. 79 (2H, m), 4. 01-4. 04 (1H, m), 4. 34 (2H, dd, $J=21.7, 11.6, 5.2\text{Hz}$), 7. 66 (1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$), 7. 85 (1H, d, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$), 7. 96 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7. 99 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8

. 12 (1H, s), 8. 17 (1H, d, J=8. 9Hz), 8. 26 (1H, d, J=2. 3Hz)。

[0636] MS (ESI) m/z : 524. 0 ($[M+H]^+$)。

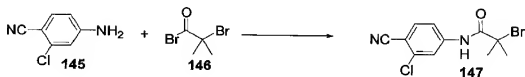
[実施例71]

[0637] [化129]



[0638] (第1工程)

[0639] [化130]



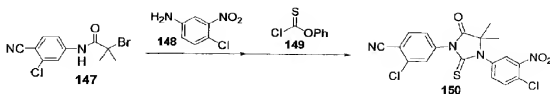
[0640] 化合物145(3. 08g)をジクロロメタン(90mL)に溶解し、水(100mL)および炭酸カリウム(3. 08g)を加え、化合物146(2. 48mL)を0℃にて滴下し、室温にて終夜撹拌した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:0~3:1)で精製し、目的物(化合物147)5. 31g(収率87%)を得た。

[0641] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=2:1): 0. 55。

[0642] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 2. 05(6H, s), 7. 51(1H, dd, J=8. 5, 1. 9Hz), 7. 64(1H, d, J=8. 5Hz), 7. 92(1H, d, J=1. 9Hz), 8. 61(1H, s)。

(第2工程)

[0643] [化131]



[0644] 化合物147(10.0g)、化合物148(5.72g)および水素化ナトリウム(60% in oil, 1.59g)をテトラヒドロフラン(67mL)に溶解し、窒素雰囲気下、45℃にて1時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(60% in oil, 7.96g)を加え、化合物149(13.76mL)を滴下した。0℃にて10分間、室温にて30分間攪拌した。反応液をトールメチルエーテルで希釈し、0℃に冷却した飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒から析出した固体をろ取し、真空乾燥して目的物(化合物150)3.22g(収率22%)を得た。

[0645] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=2:1):0.39。

[0646] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.62(6H, s), 7.48-7.53(2H, m), 7.66(1H, s), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.90(1H, d, J=1.1Hz)。

(第3工程)

[0647] [化132]



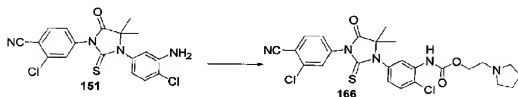
[0648] 化合物150(3.22g)をエタノール(60mL)に溶解し、鉄粉(4.13g)および濃塩酸(0.3mL)を加え、90分間加熱還流した。反応液をろ過し、ろ過物を酢酸エチルで洗浄し、その洗浄液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(NHシリカ、ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、目的物(化合物151)2.34g(収率78%)を得た。

[0649] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.55。

[0650] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.57(6H, s), 4.24(2H, s), 6.60(1H, dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$), 6.67(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.51(1H, dd, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

(第4工程)

[0651] [化133]



[0652] トリホスゲン(194mg)をジクロロメタン(2mL)に溶解し、0℃にてジイソプロピルエチルアミン(0.086mL)および化合物151(80mg)のジクロロメタン溶液を加え、0℃にて5分間、室温にて20分間搅拌した。反応液を0℃に冷却し、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン(0.648mL)を加え、室温にて1時間搅拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物166)52mg(収率48%)を得た。

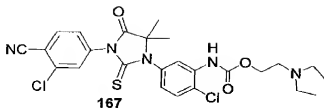
[0653] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0.28。

[0654] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.60(6H, s), 1.83(4H, br s), 2.60(4H, br s), 2.82(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.33(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$), 7.39(1H, s), 7.51(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

[0655] MS(ESI)m/z:546.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例72]

[0656] [化134]



[0657] 実施例71と同様な方法により合成した。

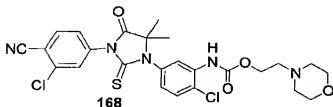
[0658] R_f値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0.27。

[0659] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.06(6H, t, J=7.1Hz), 1.60(6H, s), 2.62(4H, q, J=7.1Hz), 2.76(2H, t, J=5.9Hz), 4.27(2H, t, J=5.9Hz), 6.95(1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.33(1H, s), 7.49-7.53(2H, m), 7.68(1H, d, J=1.8Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 8.26(1H, d, J=1.8Hz)。

[0660] MS(ESI)m/z:548.0([M+H]⁺)。

[実施例73]

[0661] [化135]



[0662] 実施例71と同様な方法により合成した。

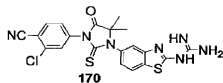
[0663] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=2:3):0.14。

[0664] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.60(6H, s), 2.52-2.54(4H, br m), 2.70(2H, t, J=5.6Hz), 3.74(4H, t, J=4.8Hz), 4.33(2H, t, J=5.6Hz), 6.97(1H, dd, J=8.0, 2.1Hz), 7.33(1H, s), 7.49-7.54(2H, m), 7.68(1H, d, J=1.8Hz), 7.81(1H, d, J=8.1Hz), 8.25(1H, s)。

[0665] MS(ESI)m/z:562.1([M+H]⁺)。

[実施例74]

[0666] [化136]



[0667] (第1工程)

[0668] [化137]



[0669] 化合物134(100mg)をN, N-ジメチルアセタミド(0. 234mL)に溶解し、N, N'-
ービス-Boc-グアニルピラゾール (225mg) およびトリフルオロ酢酸(0. 054mL)
を加え、室温にて19時間攪拌した。さらにトリフルオロ酢酸(0. 054mL)を加え室温
で5時間、50℃で19時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を
乾燥し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エ
チル=1:0~2:1)で精製し、目的物(化合物169) 34mg (収率22%)を得た。

[0670] R_f値(シリカゲルプレート、クロロホルム:メタノール=19:1):0. 91。

[0671] MS(ESI)_{m/z}:670. 2([M+H]⁺)。

(第2工程)

[0672] [化138]



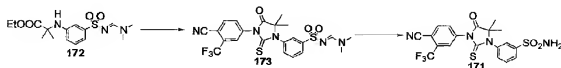
[0673] 実施例55第2工程と同様な方法により、化合物170を合成した。

[06774] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.11。

[06775] MS(ESI)m/z:470.0([M+H]⁺)。

[実施例75]

[06776] [化139]



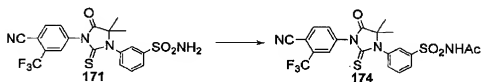
[06777] 実施例68第4工程および第5工程と同様な方法により、目的物(化合物171)を合成した。ただし、化合物173を製造する工程においては塩基としてジイソプロピルアミンを用い、溶媒としてジメチルホルムアミドを用いた。化合物171を製造する工程においては酸として6N塩酸を用い、溶媒としてジオキサンを用いた。

[06778] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0.38。

[06779] MS(ESI)m/z:469.1([M+H]⁺)。

[実施例76]

[0680] [化140]



[0681] 化合物171(80mg)をジクロロメタン(3.5mL)に溶解し、無水酢酸(0.0484mL)およびトリエチルアミン(0.0714mL)を加え、室温にて16時間撹拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール)で精製し、目的物(化合物174)67.3mg(収率77%)を得た。

[0682] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0.33。

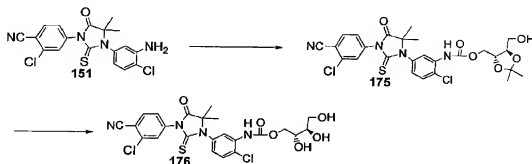
[0683] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.64(6H, s), 2.09(3H, s), 7.63(1H, d, J=8.1Hz), 7.75(1H, t, J=8.1Hz), 7.84(1H, d, J=8.1Hz), 7.96-

8. 01(3H, m), 8. 12(1H, s), 8. 18(1H, d, J=8. 1Hz)。

[0684] MS(ESI) m/z :511. 1([M+H]⁺)。

[実施例77]

[0685] [化141]



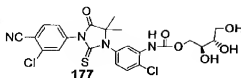
[0686] トリホスゲン(240mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、0℃にてジイソプロピルエチルアミン(0. 09mL)および化合物151(80mg)のジクロロメタン(1. 5mL)溶液を加え、室温にて20分間搅拌した。反応液を0℃に冷却し、(−)−2, 3−O−イソプロピリデン−D−スレイトール(990mg)およびトリエチルアミン(0. 68mL)を加え、室温にて1時間搅拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン酢酸エチル=7:3〜1:1)で精製し化合物175を得た。これをテトラヒドロフラン(0. 2mL)に溶解し、6N塩酸(0. 4mL)を加え、室温にて1時間搅拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物176)44. 4mg(収率33%)を得た。

[0687] R_f値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0. 35。

[0688] MS(ESI) m/z :552. 9([M+H]⁺)。

[実施例78]

[0689] [化142]



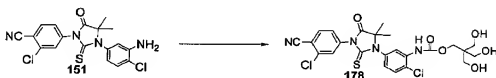
[0690] 本化合物は実施例77と同様な方法により合成された。

[0691] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.35。

[0692] MS (ESI) m/z : 575.0 ($[M+Na]^+$)。

[実施例79]

[0693] [化143]



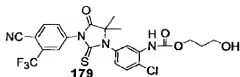
[0694] トリホスゲン(240mg)をジクロロメタン(0.5mL)に溶解し、0℃にてジイソプロピルエチルアミン(0.09mL)および化合物151(100mg)のジクロロメタン(1mL)溶液を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、ペンタエリスリトール(673mg)およびジイソプロピルエチルアミン(0.86mL)のジクロロメタン(1mL)溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物178)25.7mg(収率18%)を得た。

[0695] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.18。

[0696] MS (ESI) m/z : 567.0 ($[M+H]^+$)。

[実施例80]

[0697] [化144]



[0698] 本化合物は実施例79と同様な方法により合成された。

[0699] Rf値(シリカゲルプレート、クロロホルム:メタノール=20:1):0.22。

[0700] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.62(6H, s), 1.81(1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 1.92–1.98(2H, m), 3.75–3.79(2H, m), 4.38(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.98(1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.53(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.84(1H, dd, $J=8.4, 1.7\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.25(1H, s)。

[0701] MS(ESI) m/z : 541.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例81]

[0702] [化145]



[0703] 化合物151(200mg)をジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、4N塩酸(0.123mL)およびナトリウムジシアニド(89mg)を加え、窒素雰囲気下40℃にて2時間撹拌した。放冷後、4N塩酸(0.246mL)およびナトリウムジシアニド(89mg)を加え、窒素雰囲気下40℃にて2時間撹拌した。放冷後、4N塩酸(0.246mL)およびナトリウムジシアニド(89mg)を加え、窒素雰囲気下40℃にて終夜撹拌した。放冷後、4N塩酸(0.246mL)およびナトリウムジシアニド(89mg)を加え、窒素雰囲気下40℃にて2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:0~1:3)および薄層クロマ

トグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製し、目的物(化合物180) 50mg(収率22%)を得た。

[0704] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:2):0.23。

[0705] MS(ESI)m/z:471.9([M+H]⁺)。

[実施例82]

[0706] [化146]



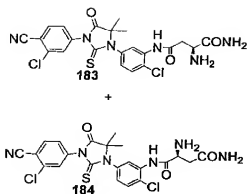
[0707] 化合物151(20mg)をジクロロメタン(0.04mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.0057mL)を加えた。反応液を0℃に冷却し、無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.016mL)を滴下し、10分間攪拌した。反応液に0.1N NaOHを加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、目的物(化合物181)のトリエチルアミンとの塩として7.4mgを得た。

[0708] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ:1.29(9H, t, J=7.3Hz), 3.13(6H, q, J=7.3Hz), 6.90(1H, dd, J=8.4, 2.3Hz), 7.45-7.51(3H, m), 7.67(1H, d, J=1.6Hz), 7.79(1H, d, J=8.5Hz)。

[0709] MS(ESI)m/z:537.0([M+H]⁺)。

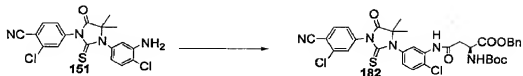
[実施例83]

[0710] [化147]



[0711] (第1工程)

[0712] [化148]



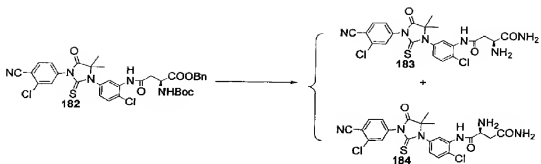
[0713] Boc-Asp-OBzl(180mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0.193mL)を加えた。0℃に冷却し、塩化チオニル(0.0365mL)を滴下し、0℃にて5分間攪拌した。化合物151(150mg)を加え、0℃にて10分間攪拌した。ジメチルアミノピリジン(48.8mg)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物182)70.1mg(収率27%)を得た。

[0714] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.60。

[0715] MS(ESI)*m/z*: 732.0([M+Na]⁺)。

(第2工程)

[0716] [化149]



[0717] 化合物182(1mg)を7Nアンモニア メタノール溶液に溶解し、封管中、70℃にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トリフルオロ酢酸(0. 2mL)を加え、室温にて5分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物183および化合物184の混合物)0. 9mgを得た。

[0718] 化合物A;

RT:16. 838min。

[0719] MS (ESI) m/z :519. 1($[M+H]^+$)。

[0720] 化合物B;

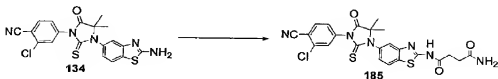
RT:17. 278min。

[0721] MS (ESI) m/z :519. 1($[M+H]^+$)。

(上記化合物AおよびBのうち、いずれか一方が化合物183であり、他方が化合物184である。)

[実施例84]

[0722] [化150]



[0723] 化合物134(50mg)をアセトニトリル(0. 2mL)に溶解し、無水コハク酸(15mg)およびジメチルアミノピリジン(18. 3mg)を加え、80℃にて30分間攪拌した。無水フタル酸(30mg)およびジメチルアミノピリジン(36. 6mg)を加え、80℃にて30分間攪

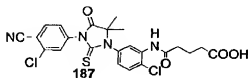
拌した。反応液を0℃に冷却し、7Nアンモニアメタノール溶液(2mL)を加え、室温にて30分間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物185)9.5mg(収率15%)を得た。

[0724] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.30。

[0725] MS(ESI)m/z:527.0([M+H]⁺)。

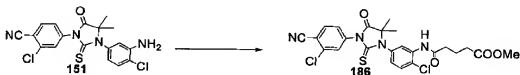
[実施例85]

[0726] [化151]



[0727] (第1工程)

[0728] [化152]



[0729] 化合物151(41mg)をジクロロメタン(3mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.021mL)および4-(クロロホルミル)酪酸メチル(0.021mL)を加え、室温にて2時間搅拌した。さらにトリエチルアミン(0.021mL)および4-(クロロホルミル)酪酸メチル(0.021mL)を加え、室温にて1時間搅拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を乾燥し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:0~65:35)で精製し、目的物(化合物186)45mg(収率84%)を得た。

[0730] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.44。

[0731] MS(ESI)m/z:532.9([M+H]⁺)。

(第2工程)

[0732] [化153]



[0733] 化合物186(34mg)をメタノール(1g)に溶解し、5%NaOH(0.3g)を加え、30℃にて2.5時間撹拌した。希塩酸で中和し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物187)23mg(収率69%)を得た。

[0734] Rf値(シリカゲルプレート、クロロホルム:メタノール=10:1):0.48。

[0735] MS(ESI)m/z:518.9([M+H]⁺)。

[実施例86]

[0736] [化154]



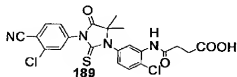
[0737] 化合物186(25mg)を7Nアンモニアメタノール溶液(3mL)に溶解し、70℃にて24時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、目的物(化合物188)5mg(収率21%)を得た。

[0738] Rf値(シリカゲルプレート、クロロホルム:メタノール=10:1):0.28。

[0739] MS(ESI)m/z:517.8([M+H]⁺)。

[実施例87]

[0740] [化155]



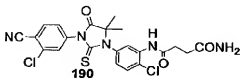
[0741] 実施例85と同様な方法により、化合物189を得た。

[0742] Rf値(シリカゲルプレート、クロロホルム:メタノール=10:1):0.31。

[0743] MS (ESI)_{m/z}: 505. 0 ([M+H]⁺).

〔实施例88〕

[0744] [化156]



[0745] 実施例86と同様な方法により、化合物190を得た。

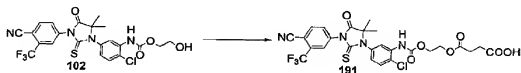
[0746] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0.21。

[0747] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CD_3OD) δ : 1. 55(6H, s), 2. 60(2H, t, J =6. 7Hz), 2. 76(2H, t, J =6. 7Hz), 7. 17(1H, dd, J =8. 6, 2. 4Hz), 7. 57(1H, d, J =8. 6Hz), 7. 62(1H, dd, J =8. 4, 2. 0Hz), 7. 85(1H, d, J =2. 0Hz), 7. 93(1H, d, J =8. 4Hz), 7. 99(1H, d, J =2. 4Hz)。

[0748] MS (ESI) m/z : 503. 9 ($[M+H]^+$).

〔实施例89〕

[0749] [化157]



[0750] 化合物102(100mg)および無水コハク酸(24.7mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、0℃にてジイソプロピルエチルアミン(0.043mL)を加え、室温にて2時間搅拌した。水および0.5N塩酸を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュコラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、目的物(化合物191)102.9mg(収率86%)を得た。

[0751] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.44。

[0752] MS (ESI)_{m/z}: 626. 9 ([M+H]⁺).

[実施例90]

[0753] [化158]



[0754] 化合物102(100mg)およびN, N-ジメチルグリシン(39mg)をジクロロメタン(1.9mL)に溶解し、1-(N, N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(73mg)およびジメチルアミノピリジン(23mg)を加え、室温にて4.5時間攪拌した。1-(N, N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(36.5mg)およびジメチルアミノピリジン(11.5mg)を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を水および飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物192)68mg(収率58%)を得た。

[0755] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.25。

[0756] MS(ESI)m/z:612.0([M+H]⁺)。

[実施例91]

[0757] [化159]



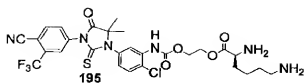
[0758] 実施例71と同様な方法により、化合物193を得た。

[0759] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0.18。

[0760] MS(ESI)m/z:562.2([M+H]⁺)。

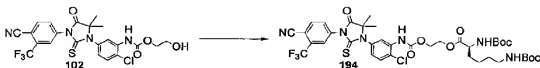
[実施例92]

[0761] [化160]



[0762] (第1工程)

[0763] [化161]

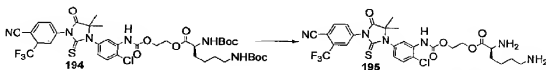


[0764] 化合物102 (200mg)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、Boc-Lys (Boc) -OH (263mg)を加え、窒素雰囲気下、0℃にて1-(N, N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(146mg)およびジメチルアミノピリジン(46mg)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物194) 290mg(収率89%)を得た。

[0765] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.48。[0766] MS (ESI)*m/z*: 877.1 ([M+Na]⁺)。

(第2工程)

[0767] [化162]



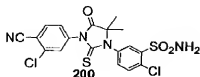
[0768] 化合物194 (290mg)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5mL)を加え、窒素雰囲気下、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して目的物(化合物195)をトリフルオロ酢酸塩として400mg得た。

[0769] R_f値(NHプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0.41。

[0770] MS (ESI) m/z : 655. 2 ($[M+H]^+$).

[実施例93]

[0771] [化163]



[0772] (第1工程)

[0773] [化164]



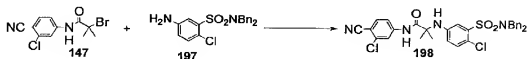
[0774] 化合物196(880. 9mg)をジクロロメタン(16mL)に懸濁させ、0℃にてジベンジルアミン(2. 25mL)を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよびヘキサンを加え、沈殿をろ取し、真空乾燥して目的物(化合物197) 583. 0mg(収率39%)を得た。

[0775] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=2:1): 0. 32。

[0776] MS (ESI) m/z : 387. 0 ($[M+H]^+$).

(第2工程)

[0777] [化165]



[0778] 化合物147(301. 7mg)および化合物197(386. 9mg)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下、0℃にてカリウム *t*-ブトキシド(116. 1mg)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し

、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物198)287.5mg(収率47%)を得た。

[0779] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=2:1):0.16。

[0780] MS(ESI)m/z:607.0([M+H]⁺)。

(第3工程)

[0781] [化166]



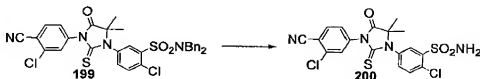
[0782] 化合物198(271.2mg)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、窒素雰囲気下、0℃にて水素化ナトリウム(120mg)および化合物149(0.2mL)を加え、室温にて30分間攪拌した。0℃にて反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:0~3:2)で精製し、目的物(化合物199)141.9mg(収率49%)を得た。

[0783] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.62。

[0784] MS(ESI)m/z:649.1([M+H]⁺)。

(第4工程)

[0785] [化167]



[0786] 化合物199(109.9mg)に0℃にてトリフルオロメタンスルホン酸(1mL)を加え、室温にて5分間攪拌した。反応液を氷冷した水に加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して目

的物(化合物200)を得た。

[0787] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:3):0.53。

[0788] MS(ESI)m/z:469.0([M+H]⁺)。

[実施例94]

[0789] [化168]



[0790] 化合物200(38.4mg)をジクロロメタン(1.6mL)に溶解し、無水酢酸(0.023mL)およびトリエチルアミン(0.034mL)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を乾燥し、減圧濃縮して目的物(化合物201)を得た。

[0791] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:3):0.25。

[0792] MS(ESI)m/z:511.0([M+H]⁺)。

[実施例95]

[0793] [化169]



[0794] 化合物134(21.3mg)および2-[N,N-ビス(トリフルオロメタンスルホニル)アミノ]ピリジン(53.5mg)をテトラヒドロフラン(0.2mL)に溶解し、0℃にて1M-ナトリウムヘキサメチルジシラジド/テトラヒドロフラン溶液(0.2mL)を滴下し、30分間撹拌した。反応液にメタノール(1mL)を加え、薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、目的物(化合物202)12.7mg(収率46%)を得た。

[0795] Rf値(NHプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.25。

[0796] MS(ESI)m/z:560.0([M+H]⁺)。

[生物評価試験]

11A11B2細胞の作製

HeLa細胞(大日本製薬(株)より購入)を、チャコール処理した牛胎児血清(以下、DCC-FBS)3%を含むフェノールレッド不含Dulbecco's Modified Eagle Medium(以下、フェノールレッドフリーDMEM)で一晩培養した。MMTV-Luc-Hygベクター(アンドロゲンレスポンスエレメントとしてmouse mammary tumor virus long terminal repeatをもつレポータープラスミド:A.T.C.C.より購入したGM-CATベクター(A.T.C.C. No.6728 2)のクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ遺伝子をホタルルシフェラーゼ遺伝子に置換し、薬剤耐性遺伝子としてハイグロマイシン耐性遺伝子を挿入したベクター)とpSG5-hAR-neo(ヒトのアンドロゲン受容体の発現ベクター:SV40プロモーターの制御下にアンドロゲンレセプター遺伝子を有し、薬剤耐性遺伝子としてネオマイシン耐性遺伝子を挿入したベクター)を、FuGENETM6 Transfection Reagent(Rocheより入手した)を用いてHeLa細胞にトランスフェクションした。

[0797] トランスフェクションした細胞は、500 μ g/mLのネオマイシン、300 μ g/mLのハイグロマイシンおよび10%牛胎児血清(以下、FBS)を含むDMEMで培養することにより、ジヒドロテストステロン(DHT)により用量依存的に転写活性が上昇するクローンを得た。得られたクローン(11A11B2細胞)は400 μ g/mLのネオマイシン、200 μ g/mLのハイグロマイシンおよび10% FBSを含むDMEMで維持・継代し、アンドロゲンレセプターレポータージーンアッセイ実施の3~4日前に10% DCC-FBSを含むフェノールレッドフリーDMEMで継代した。

[0798] 試験例1:アンドロゲン受容体に対するアゴニスト作用の測定

11A11B2細胞を3% DCC-FBSを含むフェノールレッドフリーDMEM(以下、アッセイ培地)で 1.0×10^4 /wellとなるよう白色・クリアボトム96 wellマイクロプレート(COSTAR)に播種し、一晩培養した。実施例化合物または比較例化合物を含むアッセイ培地を、実施例化合物または比較例化合物の終濃度が1、10、100、1000、10000 nmol/Lとなるよう添加し、48時間培養後、転写活性値を測定した。転写活性はBright-GloTM Luciferase Assay System(Promega)で測定した。

[0799] 上記の方法で測定した転写活性から、0.1 nmol/L DHTによる転写活性値を100%、

アッセイ培地のみの転写活性値を0 %として実施例化合物の転写活性率を算出した。
5 %の転写活性を示す化合物濃度 (EC50値) は5 %を挟む2点の直線式より算出した。

[0800] 試験例2: アンドロゲン受容体に対するアンタゴニスト作用の検討

11A11B2細胞をアッセイ培地で 1.0×10^4 /wellとなるよう白色・クリアボトム96 wellマイクロプレート (COSTAR) に播種し、一晚培養した。DHTを含むアッセイ培地をDHTの終濃度が0.1 nmol/Lとなるよう、実施例化合物または比較例化合物を含むアッセイ培地を、実施例化合物または比較例化合物の終濃度が1、10、100、1000、10000 nmol/Lとなるようそれぞれ添加し、48時間培養後、転写活性値を測定した。転写活性はBright-GloTM Luciferase Assay System (Promega) で測定した。

[0801] 上記の方法で測定した転写活性から、0.1 nmol/L DHTによる転写活性値を100 %、アッセイ培地のみの転写活性値を0 %として実施例化合物の転写活性率を算出した。

[0802] 本試験系〔試験例2〕では、アンタゴニスト活性とアゴニスト活性とを併せ持つ化合物では転写活性が50 %まで低下しない場合がある。そこで、50 %の転写活性を示す化合物濃度 (IC50値) の算出には、〔試験例2〕 (アンタゴニスト作用の検討) の転写活性率から〔試験例1〕 (アゴニスト作用の検討) の転写活性率を差し引いた値を用いた。IC50値は50 %を挟む2点の直線式より算出した。

[0803] 試験例1および2の結果を表1に示す。

[0804] [表10-1]

表 1

化合物	EC50(nM)	IC50(nM)	EC50/IC50
4-[3-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキシ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例2の化合物)	8000	80	100
4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキシ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例4の化合物)	>10000	300	>33
4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキシ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例5の化合物)	>10000	300	>33
4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキシ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例6の化合物)	>10000	200	>50
4-[3-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキシ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例7の化合物)	>10000	300	>33
4-[3-(1-プロパンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキシ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例8の化合物)	>10000	300	>33
4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキシ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例9の化合物)	>10000	300	>33

[0805] [表10-2]

4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-3-メチルベンゾニトリル (実施例10の化合物)	>10000	600	>16
4-[3-(1-プロパンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル (実施例11の化合物)	>10000	300	>33
4-[3-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル (実施例12の化合物)	>10000	700	>14
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 エチルエステル (実施例13の化合物)	>10000	200	>50
4-{4,4-ジメチル-3-[1-(3-メチルブチル)-ピペリジン-4-イル]-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例14の化合物)}	>10000	200	>50
4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例16の化合物)	3000	40	75
{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア (実施例18の化合物)	>10000	100	>100

[0806] [表10-3]

{5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル} ウレア (実施例19の化合物)	>10000	200	>50
{5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル} ウレア (実施例20の化合物)	>10000	100	>100
N-{2-クロロ-4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-フェニル}-2-ピペラジン-1-イルアセタミド (実施例21の化合物)	>10000	500	>20
4-[3-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例22の化合物)	>10000	200	>50
4-[3-(3-イソプロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例23の化合物)	>10000	500	>20
4-[3-(3-エトキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル (実施例24の化合物)	>10000	200	>50
4-[3-(3-イソプロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル (実施例25の化合物)	>10000	400	>25

[0807] [表10-4]

4- [3- (3-n-ブロキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] -2-メトキシベンゾニトリル (実施例26の化合物)	>10000	200	>50
{2-クロロ-5- [3- (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] フェニル} -カルバミン酸 3-ヒドロキシプロピルエステル (実施例27の化合物)	>10000	400	>25
{2-クロロ-5- [3- (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] フェニル} -カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例28の化合物)	>10000	500	>20
{2-クロロ-5- [3- (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] フェニル} -カルバミン酸 2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチルエステル (実施例29の化合物)	>10000	500	>20
{2-クロロ-5- [3- (4-シアノ-3-メトキシフェニル) -5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] フェニル} -カルバミン酸 メチルエステル (実施例30の化合物)	>10000	500	>20
{2-クロロ-5- [3- (4-シアノ-3-クロロフェニル) -5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] フェニル} -カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例31の化合物)	>10000	600	>16

[0808] [表10-5]

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 3-ジメチルアミノプロピルエステル (実施例32の化合物)	>10000	500	>20
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 4-ヒドロキシプロピルエステル (実施例33の化合物)	>10000	300	>33
4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例36の化合物)	>10000	500	>20
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-アミノエチルエステル (実施例37の化合物)	>10000	700	>14
4-[3-(1-エチルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例38の化合物)	>10000	1000	>10
4-[3-(1-n-プロピルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例39の化合物)	>10000	900	>11

[0809] [表10-6]

4-[3-(1-エチルアミノカルボニル ピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル- 5-オキソ-2-チオキソイミダゾリ ジン-1-イル]-2-クロロベンゾニ トリル (実施例40の化合物)	>10000	1000	>10
4-[3-(1-n-プロピルアミノカル ボニルピペリジン-4-イル)-4, 4- ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイ ミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベン ゾニトリル (実施例41の化合物)	>10000	500	>20
4-[3-(1-エチルアミノスルホニル ピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル- 5-オキソ-2-チオキソイミダゾリ ジン-1-イル]-2-トリフルオロメチ ルベンゾニトリル (実施例42の化合物)	>10000	700	>14
4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオ ロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル- 4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン -1-イル] ピペリジン-1-カルボン酸 2-ヒドロキシエチルエステル (実施例44の化合物)	>10000	600	>16
4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオ ロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル- 4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン -1-イル] ピペリジン-1-カルボン 酸 2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル (実施例45の化合物)	>10000	1000	>10
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3- トリフルオロメチルフェニル)-5, 5- ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイ ミダゾリジン-1-イル] フェニル}-カル バミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル (実施例46の化合物)	>10000	300	>33
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3- クロロフェニル)-5, 5-ジメチル- 4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン -1-イル] フェニル}-カルバミン酸 2- ヒドロキシエチルエステル (実施例47の化合物)	>10000	300	>33

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸2-ヒドロキシエチルエステル (実施例48の化合物)	>10000	500	>20
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸2,3-ジヒドロキシプロピルエステル (実施例49の化合物)	>10000	300	>33
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸2,3-ジヒドロキシプロピルエステル (実施例50の化合物)	>10000	300	>33
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸2,3-ジヒドロキシプロピルエステル (実施例51の化合物)	>10000	1000	>10
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸-2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例52の化合物)	>10000	300	>33
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸-2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例53の化合物)	>10000	300	>33

[0811] [表10-8]

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸-2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例 5.4 の化合物)	>10000	500	>20
N-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}グアニジン (実施例 5.5 の化合物)	>10000	700	>14
4-{3-{4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル}ベンゼンスルホンアミド (実施例 5.6 の化合物)	>10000	400	>25
{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸-2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例 5.8 の化合物)	>10000	500	>20
{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸-2-ヒドロキシエチルエステル (実施例 6.0 の化合物)	>10000	300	>33
1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル}ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2-ジメチルアミノエチル)ウレア (実施例 6.1 の化合物)	>10000	300	>33
1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル}ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)ウレア (実施例 6.2 の化合物)	>10000	1000	>10

1-[5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ペンゾアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア (実施例63の化合物)	>10000	300	>33
{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ペンゾアゾール-2-イル}カルバミン酸2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例64の化合物)	>10000	200	>50
{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ペンゾアゾール-2-イル}カルバミン酸2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル (実施例65の化合物)	>10000	200	>50
{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ペンゾアゾール-2-イル}カルバミン酸2-ヒドロキシエチルエステル (実施例66の化合物)	6000	100	60
N-(2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル)スクシナミド (実施例67の化合物)	>10000	1000	>10
3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ペンゼンスルホニアミド (実施例68の化合物)	>10000	400	>25
{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例69の化合物)	>10000	500	>20

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル} カルバミン酸2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル (実施例70の化合物)	>10000	500	>20
比較例1	0.08	1	0.080
比較例2 (BP-139)	3000	800	3.8
比較例3 (ピカルタミド)	20	300	0.067
比較例4 (ヒドロキシフルタミド)	10	100	0.1

[0814] 比較例1:特開平4-308579の例12の化合物(4-(5-オキソ-2-チオキソ-3, 4, 4-トリメチル-1-イミダゾリジン)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル)

比較例2:特表平10-510845の実施例15の化合物(4-[3'-(2"-N-アセチルアミノエチル)-4', 4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジン]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル)

比較例3, 4は公知化合物であり、公知の方法で製造することができる。

[0815] アゴニスト活性が低減された抗アンドロゲン剤としての効果はEC₅₀/IC₅₀値を比較することにより判断することができる。すなわち、EC₅₀/IC₅₀値が高い化合物はより好ましい効果を有する化合物であり、EC₅₀/IC₅₀値は、具体的には5以上、好ましくは10以上、更に好ましくは20以上であることが望まれる。

[0816] 試験例1および2において、本発明の式(I)で表される化合物は比較例化合物に比べ、EC₅₀/IC₅₀値が明らかに高いことが確認された。

産業上の利用可能性

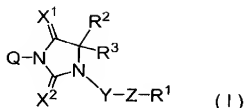
[0817] 本発明の式(I)で表される化合物は、長期投与によるアンドロゲン抵抗性の発現、及び／又は肝毒性などの副作用を示さない抗アンドロゲン剤となると考えられ、医薬組成物、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の治療剤として有用である。また、本発明の一般式(I)で表される化合物を、予め投与しておけば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の発症を防ぐか遅延さ

せると考えられるので、これらの疾患の予防剤としても有用である。

請求の範囲

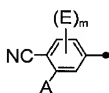
[1] 式(I):

[化1]

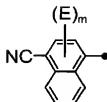


[式中、Qは、

[化2]



または



であり;

Aは、水素原子、ハロゲン原子、-ORa、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基であり;

Eは、独立に、C₁₋₆アルキル基から選択され;

mは0~3の整数から選択され;

R²およびR³は、独立に、C₁₋₆アルキル基から選択され;

X¹およびX²は、独立に、OおよびSから選択され;

Yは、アリーレン基、および2価の5もしくは6員単環式または8~10員縮合環式ヘテロ環式基から選択され;当該アリーレン基およびヘテロ環式基は、E¹から独立に選択される1~3個の置換基により置換されていてもよく;

E¹は、独立に、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、シアノ基、C₁₋₄アルコキシ基、カルバモイル基、C₁₋₄アルキルカルバモイル基、ジ(C₁₋₄アルキル)カルバモイル

基、アミノ基、 C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、スルファモイル基、 C_{1-4} アルキルスルファモイル基、およびジ(C_{1-4} アルキル)スルファモイル基から選択され；

Zは、 $-\text{CON}(-\text{Ra})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{NRa}-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(-\text{Rb})-$ 、 $-\text{NRa}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NRb}-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{COO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(-\text{Ra})-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(-\text{R}^1)-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{CON}(-\text{Rb})-$ 、 $-\text{N}(-\text{COR}^1)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^1)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})-$ 、または $-\text{N}(-\text{Ra})\text{SO}_2\text{N}(-\text{Rb})-$ であり；

R^1 は、独立に、水素原子、水酸基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいヘテロ環式基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいアリール基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、またはBから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基であり；

Bは、独立に、 C_{1-4} アルキル基(ただし、 R^1 が C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基のときは除く)、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソ基、 $-\text{CONRa}^1\text{Rb}^1$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})(\text{CORb})$ 、 $-\text{NRa}^1\text{Rb}^1$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{SO}_2\text{Rb}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRa}^1\text{Rb}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{Ra}$ 、 $-\text{COORa}$ 、 $-\text{ORa}$ 、アリール基、ヘテロ環式基、 C_{3-8} シクロアルキル基、および C_{3-8} シクロアルケニル基(ここで、アリール基、ヘテロ環式基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、および C_{3-8} シクロアルケニル基は、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、 $-\text{COORa}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい。)から選択され；

RaおよびRbは、独立に、水素原子、 $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OM})_2$ 、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルキルカルボニル基から選択され、ここで、当該アルキル基およびアルキルカルボニル基は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{NRa}^1\text{Rb}^1$ 、 $-\text{COORa}^1$ 、アリール基およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、Mは水素原子または金属イオンであり；

Ra^1 および Rb^1 は、独立に、水素原子および C_{1-6} アルキル基から選択され、ここで、

当該アルキル基は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、アリール基およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、または

Ra^1 および Rb^1 はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、含窒素ヘテロ環式基を形成してもよく、ここで当該ヘテロ環式基は C_{1-6} アルキル基およびカルボキシ基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく;

ただし、Yがヘテロ環式基であり X^1 および X^2 がOのとき、mは0ではなく;

Yがアリーレン基のとき、

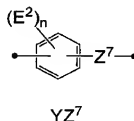
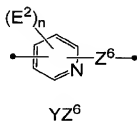
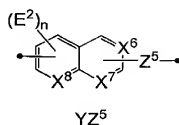
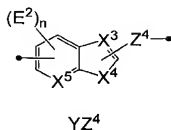
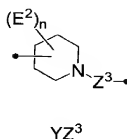
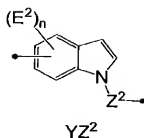
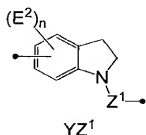
Zは $-\text{CON}(-Ra)-$ または $-\text{CO}-$ ではなく;

$-\text{Z}-R^1$ はアリールスルホニル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基またはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基ではない]

で表される化合物、その塩、そのプロドラッグまたはその溶媒和物。

[2] 式(I)において、 $-\text{Y}-\text{Z}-$ が下記の $\text{YZ}^1 \sim \text{YZ}^7$:

[化3]



[式中、nは0～3の整数から選択され；

E^2 は、独立に、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、シアノ基、 C_{1-4} アルコキシ基、カルバモイル基、 C_{1-4} アルキルカルバモイル基、ジ(C_{1-4} アルキル)カルバモイル基、アミノ基、 C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、スルファモイル基、 C_{1-4} アルキルスルファモイル基、およびジ(C_{1-4} アルキル)スルファモイル基から選択され；

X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 は、独立して、CHおよびNから選択され、但し、 X^6 、 X^7 および X^8 は同時にCHではなく；

X^4 は、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、または $-N(-W)-$ であり、ただし、 X^3 および X^5 がともにCHの場合、 X^4 は $-CH_2-$ ではなく；

Wは、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 $-SO_2Ra$ 、 $-SO_2NRa^1Rb^1$ 、

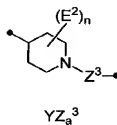
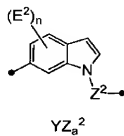
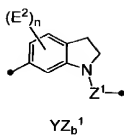
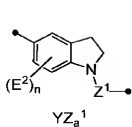
または-CORaであり;

$Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$ および Z^7 は、 $-\text{CON}(-\text{Ra})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{NRa}-\text{C}(=\text{NH})\text{NRb}-$ 、 $-\text{NRa}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{N}(-\text{Rb})-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{COO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(-\text{Ra})-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(-\text{R}^1)-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{CON}(-\text{Rb})-$ 、 $-\text{N}(-\text{COR}^1)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(-\text{SO}_2\text{R}^1)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})-$ 、または $-\text{N}(-\text{Ra})\text{SO}_2\text{N}(-\text{Rb})-$ であり;

ただし、上記 X^1 および X^2 がともにOであり、 $-\text{Y}-\text{Z}-$ が $\text{YZ}^1\sim\text{YZ}^6$ のいずれかである場合、 m は0ではない]

から選択される、請求項1に記載の化合物、その塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

- [3] Aが、水素原子、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、塩素原子、またはメキシ基である、請求項1または2に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。
- [4] X^1 がOであり、 X^2 がOまたはSである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。
- [5] X^1 がOであり、 X^2 がSである、請求項4に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。
- [6] X^1 がOであり、 X^2 がOである、請求項4に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。
- [7] 式(I)において、 $-\text{Y}-\text{Z}-$ が下式の YZa^1 、 YZb^1 、 YZa^2 および YZa^3 :
[化4]

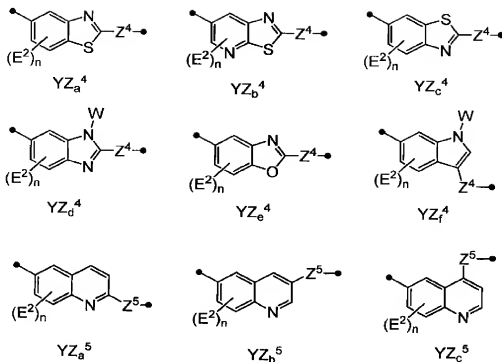


[式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 E^2 および n は請求項2に定義したとおりである]

から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

- [8] 式(I)において、 $-Y-Z-$ が下式の YZa^4 、 YZb^4 、 YZc^4 、 YZd^4 、 YZe^4 、 YZf^4 、 YZa^5 、 YZb^5 、および YZc^5 ：

[化5]

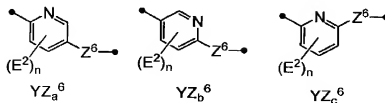


[式中、 Z^4 、 Z^5 、 E^2 、 W および n は請求項2に定義したとおりである]

から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

[9] 式(I)において、 $-Y-Z-$ が下式の YZ_a^6 、 YZ_b^6 、および YZ_c^6 ：

[化6]

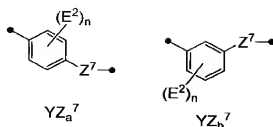


[式中、 Z^6 、 E^2 および n は請求項2に定義したとおりである]

から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

[10] 式(I)において、 $-Y-Z-$ が下式の YZ_a^7 、または YZ_b^7 ；

[化7]



[式中、 Z^7 、 E^2 および n は請求項2に定義したとおりである]

から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

- [11] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 および Z^7 が、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{COO}-$ 、 $-\text{N}(\text{COR}^1)\text{CO}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{N}-\text{CN})\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、および $-\text{NHSO}_2-$ から選択される、請求項2～10のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。
- [12] E^2 が、水酸基、塩素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基、メキシ基、エトキシ基、およびカルバモイル基から選択される、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。
- [13] Bが、独立に、ハロゲン原子、オキシ基、カルバモイル基、 C_{1-4} アルキルカルバモイル基、ジ(C_{1-4} アルキル)カルバモイル基、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基、アミノ基、 C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、 C_{1-4} アルキルスルファモイル基、ジ(C_{1-4} アルキル)スルファモイル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、カルボキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ペラジニル基、ペリジニル基、ピロリジニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基、およびチアゾリル基(当該ペラジニル基、ペリジニル基、ピロリジニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基、チアゾリル基は、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、および $-\text{COORa}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、ここでRaは請求項1で定義されたとおりである)から選択される、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはそ

の溶媒和物。

- [14] Bが、独立に、水酸基、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基、メキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、 i -プロポキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、カルボキシ基、ホルムアミド基、アセトアミド基、メチルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、メチルスルホニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基またはチアゾリル基（当該ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基、チアゾリル基は、水酸基、メチル基、エチル基、カルボキシ基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい）から選択される、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

- [15] R¹が、独立に、水素原子、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、ジヒドロキシC₁₋₄アルキル基、トリヒドロキシC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキル基、ピペラジニル基、ピペラジニルC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルピペラジニル基、(C₁₋₄アルキルピペラジニル)C₁₋₄アルキル基、ピペリジル基、C₁₋₄アルキルピペリジル基、(C₁₋₄アルキルピペリジル)C₁₋₄アルキル基、アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、ピペラジニルC₁₋₄アルキル基、ピペリジルC₁₋₄アルキル基、ピロリジニルC₁₋₄アルキル基、モルホリニルC₁₋₄アルキル基、チエニルC₁₋₄アルキル基、フェニル基、フェニルC₁₋₄アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルケニル基、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₄アルキル基、またはC₃₋₇シクロアルケニルC₁₋₄アルキル基である（当該ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、フェニル基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルケニル基は、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン原

子、水酸基、または-COORaから選択される1以上の置換基により置換されていて
もよく、ここでRaは請求項1で定義のとおりである)、請求項1～14のいずれか1項に
記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

- [16] R²およびR³がともにメチル基である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物
、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

- [17] 4-[3-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オ
キソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;
4-[3-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オ
キソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;
4-[3-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オ
キソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル;
4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-
チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;
4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキ
ソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;
4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-
チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;
4-[3-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-
2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;
4-[3-(1-プロパンスルホニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オ
キソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;
4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキ
ソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;
4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-2, 5-
ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-3-メチルベンゾニトリル
;
4-[3-(1-プロパンスルホニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-2, 5-
ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-ブロピオニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 エチルエステル;

4-{4, 4-ジメチル-3-[1-(3-メチルブチル)-ピペリジン-4-イル]-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル}-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル;

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア;

{5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア;

{5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア;

N-{2-クロロ-4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-フェニル}-2-ピペラジン-1-イルアセタミド;

4-[3-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(3-イソプロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

;

4-[3-(3-エトキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキシイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル;

4-[3-(3-イソプロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキシイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル;

4-[3-(3-n-プロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキシイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキシイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 3-ヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキシイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキシイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキシイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 メチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキシイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキシイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 3-ジメチルアミノプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキシイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 4-ヒドロキシブチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル

ル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチルエステル;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルバミン酸 (2-ジメチルアミノエチル)アミド;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-アミノエチルエステル;

4-[3-(1-エチルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-n-プロピルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-エチルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(1-n-プロピルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(1-エチルアミノスルホニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-{3-[1-(2-ジメチルアミノエチル)アミノスルホニルピペリジン-4-イル]-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル}-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキ

ソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジメチルアミ

ノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

N-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}グアニジン;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

1-{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}-3-(2-ジメチルアミノエチル)ウレア;

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

1-{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア;

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2-ジメチルアミノエチル)ウレア;

1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)ウレア;

1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2-ヒドロ

キシエチル)ウレア;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸 2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

N-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}スクシンアミド;

3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ピロリジン-1-イルエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジエチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オ

キソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-モルホリン-4-イルエチルエステル;

N-[5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル]グアニジン;

3-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

N-アセチル-3-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 (2R, 3R)-2,3,4-トリヒドロキシブチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 (2S, 3S)-2,3,4-トリヒドロキシブチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 3-ヒドロキシ-2,2-ビスヒドロキシメチルプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 3-ヒドロキシプロピルエステル;

1-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-2-シアノグアニジン;

N-[2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル]-C, C, C-トリフルオロメタンスルホンアミド;

2-アミノ-N4-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}コハク酸アミ

ド;

2-アミノ-N1-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}コハク酸アミド;

N-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}コハク酸アミド;

4-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}酪酸;

4-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}酪酸アミド;

3-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}プロピオン酸;

3-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}プロピオン酸アミド;

コハク酸 モノ- (2-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイルオキシ}エチル)エステル;

ジメチルアミノ酢酸 2-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイルオキシ}エチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 3-ジエチルアミノプロピルエステル;

L-リジン 2-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイルオキシ}エチルエステル;

2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

N-アセチル-2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;
および

N-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-C, C, C-トリフルオロメタンスルホンアミド;

から選択される、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

[18] 請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含む医薬。

[19] 請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含む医薬組成物。

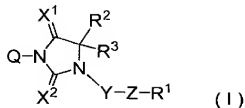
[20] 請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含む抗アンドロゲン剤。

[21] 請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含む、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症及び多毛症から選択される疾患の予防または治療剤。

[22] アンドロゲン受容体アンタゴニストとして作用する医薬の製造における、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物の使用。

[23] 式(I):

[化8]

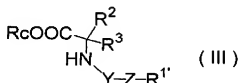


[式中、Q、X¹、X²、Y、Z、R¹、R²およびR³は、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりである]

で表される化合物を製造する方法であって、

式(III)：

[化9]

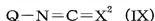


[式中、Y、Z、R²およびR³は、既に定義されたとおりであり；

R¹'は前記R¹と同様に定義され、ここで、R¹'が水酸基、カルボキシ基、アミノ基またはC₁₋₄アルキルアミノ基を含む場合はこれらの基は保護基により保護されていてもよく；

Rcは、水素原子またはC₁₋₆アルキル基であり、当該アルキル基はハロゲン原子、アリール基、C₁₋₆アルコキシ基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい]

で表される化合物を、下記式(IX)：

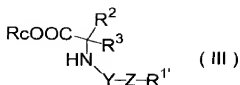


[式中、QおよびX²は既に定義したとおりである]

で表される化合物と反応させる工程を含み、さらに保護基を除去する工程を含んでもよい、前記製造方法。

[24] 式(III):

[化10]



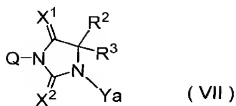
[式中、Rc、Y、Z、R^{1'}、R²およびR³は、請求項23において定義されたとおりである]で表される化合物。

[25] -Y-Z-が、請求項2において定義されたYZ¹、YZ²またはYZ³であり;Z¹、Z²およびZ³が-CO-、-SO₂-、-SO₂NH-、または-CONH-であり;R¹がアミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、アミノアルキル基、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基である、請求項24に記載の化合物。

[26] -Y-Z-が、請求項2において定義されたYZ⁴、YZ⁵、YZ⁶またはYZ⁷であり;Z⁴、Z⁵、Z⁶およびZ⁷が-NHCO-または-NH-であり;R¹が、水素原子、ヘテロ環式アルキル基、C₁₋₄アルキルヘテロ環式アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、フェニル基、水酸基、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基である、請求項24に記載の化合物。

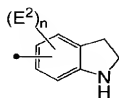
[27] 式(VII):

[化11]

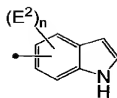


[式中、Y_aが、下式:

[化12]



Y_a¹



Y_a²



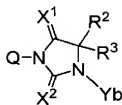
Y_a³

から選択され、X¹、X²、R²、R³、Q、E²、およびnは、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりである]

で表される化合物。

[28] 式(VII):

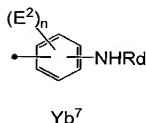
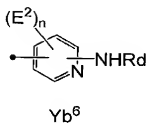
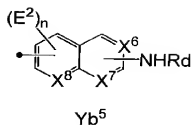
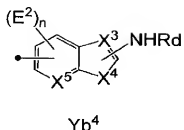
[化13]



(VIII)

[式中、Y_bが、下式:

[化14]

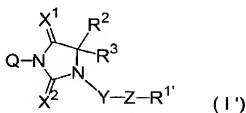


から選択され、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 E 、および n は、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりであり、 R_d は、水素原子または C_{1-6} アルキル基である]

で表される化合物。

[29] 式(I'):

[化15]

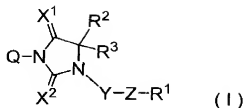


[式中、 Q 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 Z 、 R^2 および R^3 は、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりであり、 $R^{1'}$ は既に定義された R^1 であり、ここで、 $R^{1'}$ が水酸基、カルボキシル基、アミノ基または C_{1-4} アルキルアミノ基を含む場合はこれらの基は保護基により保護されていてもよい]

で表される化合物。

[30] 式(I):

[化16]

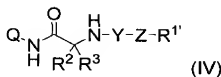


[式中、Q、X²、Y、Z、R¹、R²およびR³は、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりであり、X¹はOである]

で表される化合物を製造する方法であって、

式(IV)：

[化17]



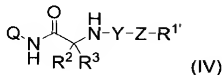
[式中、Q、Y、Z、R²およびR³は、既に定義されたとおりであり；

R^{1'}は前記R¹と同様に定義され、ここで、R^{1'}が水酸基、カルボキシ基、アミノ基またはC₁₋₄アルキルアミノ基を含む場合はこれらの基は保護基により保護されていてもよい]

で表される化合物を、カルボニル化試薬またはチオカルボニル化試薬と反応させる工程を含み、さらに保護基を除去する工程を含んでもよい、前記製造方法。

[31] 式(IV)：

[化18]



[式中、Q、Y、Z、R^{1'}、R²およびR³は、請求項30において定義されたとおりである]

で表される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016664

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D233/74(2006.01), A61K31/4166(2006.01), A61K31/428(2006.01),
A61K31/454(2006.01), A61K31/496(2006.01), A61P5/24(2006.01),
A61P5/28(2006.01), A61P13/08(2006.01), A61P17/00(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D233/74(2006.01), A61K31/4166(2006.01), A61K31/428(2006.01),
A61K31/454(2006.01), A61K31/496(2006.01), A61P5/24(2006.01),
A61P5/28(2006.01), A61P13/08(2006.01), A61P17/00(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 4-308579 A (Roussel Uclaf), 30 October, 1992 (30.10.92), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0024] & EP 494819 A1 & US 5411981 A & FR 2671348 A1 & CA 2059052 A1	1-6, 10-16, 18-22, 27-29 23, 30, 31 7-9, 17
Y	JP 2-19363 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 January, 1990 (23.01.90), Page 2, lower right column to upper left column. (Family: none)	23, 30, 31
A		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 November, 2005 (29.11.05)

Date of mailing of the international search report
06 December, 2005 (06.12.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016664

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 50-109294 A (Bayer AG.), 28 August, 1975 (28.08.75), Example 3 & DE 2404741 A1 & US 4005056 A & FR 2259865 A1 & GB 1484397 A	24 23 25, 26
X Y A	DE 2308044 A1 (Cassella Farbwerke Mainkur A.-G.), 29 August, 1974 (29.08.74), Examples (Family: none)	24, 26 23 25
X Y A	JP 49-77941 A (Cassella Farbwerke Mainkur A.-G.), 26 July, 1974 (26.07.74), Examples 1 to 3 & DE 2254017 A1 & GB 1416112 A & US 4035143 A	24, 26 23 25
X Y A	US 3686271 A (Orsymonde S.A.), 22 August, 1972 (22.08.72), Example 4 & DE 2038628 A1 & FR 2060088 A1	24 23 25, 26
X Y A	US 3542849 A (Farbenfabriken Bayer A.-G.), 24 November, 1970 (24.11.70), Example 14 & GB 1112069 A & DE 1543563 A1 & FR 1538978 A1	24 23 25, 26
Y	US 5741926 A (Sharnan Pharmaceuticals, Inc.), 21 April, 1998 (21.04.98), Example 90 (Family: none)	30, 31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016664

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61P17/08(2006.01), **A61P17/10**(2006.01), **A61P17/14**(2006.01),
A61P35/00(2006.01), **A61P43/00**(2006.01), **C7D211/58**(2006.01),
C07D233/86(2006.01), **C07D277/82**(2006.01), **C07D401/04**(2006.01),
C07D417/04(2006.01), **A61K31/4439**(2006.01),

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P17/08(2006.01), **A61P17/10**(2006.01), **A61P17/14**(2006.01),
A61P35/00(2006.01), **A61P43/00**(2006.01), **C7D211/58**(2006.01),
C07D233/86(2006.01), **C07D277/82**(2006.01), **C07D401/04**(2006.01),
C07D417/04(2006.01), **A61K31/4439**(2006.01),

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016664

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See final page

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

The compounds of claims 24-26 are starting-material compounds for use in the process of claim 23, which is for producing the compounds of claims 1-17. The compound of claim 31 is a starting-material compound for use in the process of claim 30, which is for producing the compounds of claims 1-17.

However, the compounds of claims 24-26 and the compound of claim 31 have a structure formed by the opening of the imidazolidine ring among the basic skeletons possessed by the compounds of claims 1-17. These compounds are not considered to have a common important structural element. Consequently, the subject matter of claims 1-17, the subject matter of claims 24-26, and the subject matter of claim 31 have no relationship among these which includes a common special technical feature exceeding the prior art.

Therefore, the claims involve the following three groups of inventions, which are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept:

- (1) inventions relating to the compounds of claims 1-17, the medicines of claims 18-22, the production process of claim 23, the compounds of claims 27-29, and the production process of claim 30;
- (2) an invention relating to the compounds of claims 24-26; and
- (3) an invention relating to the compound of claim 31.

<With respect to subject matter for search>

No search was made for the "prodrug" used in claims 1-22, because it is unclear as to what structure the "prodrug" means, i.e., the structural definition is unclear.

Claims 1-9, 11-16, and 18-22 involve many compounds having -Y-Z-, which is not specified in the description. No search was hence made with respect to these compounds which lack a support by the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D233/74 (2006.01), A61K31/4166 (2006.01), A61K31/428 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), A61K31/496 (2006.01), A61P5/24 (2006.01), A61P5/28 (2006.01), A61P13/08 (2006.01), A61P17/00 (2006.01), A61P17/08 (2006.01), A61P17/10 (2006.01), A61P17/14 (2006.01), A61P35/00 (2006.01),

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D233/74 (2006.01), A61K31/4166 (2006.01), A61K31/428 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), A61K31/496 (2006.01), A61P5/24 (2006.01), A61P5/28 (2006.01), A61P13/08 (2006.01), A61P17/00 (2006.01), A61P17/08 (2006.01), A61P17/10 (2006.01), A61P17/14 (2006.01), A61P35/00 (2006.01),

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2005年
日本国実用新案登録公報 1996-2005年
日本国登録実用新案公報 1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 4-308579 A (レセルユーグラフ) 1992.10.30, 全文, 特に, 特許請求の範囲及び O O 2 4 段落	1-6, 10-16, 18-22, 27-29
Y	& EP 494819 A1 & US 5411981 A & FR 2671348 A1 & CA 2059052 A1	23, 30, 31
A		7-9, 17
Y	JP 2-19363 A (藤沢薬品工業株式会社) 1990.01.23, 2 頁右下欄-2 頁左上欄 (ファミリーなし)	23, 30, 31

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.11.2005

国際調査報告の発送日

06.12.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲英子

4 P

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 50-109294 A (パイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1975. 08. 28,	24
Y	実施例 3	23
A	& DE 2404741 A1 & US 4005056 A & FR 2259865 A1 & GB 1484397 A	25, 26
X	DE 2308044 A1 (Cassella Farbwerke Mainkur A.-G.) 1974. 08. 29,	24, 26
Y	実施例 (ファミリーなし)	23
A		25
X	JP 49-77941 A (カセラ、ファルブヴェルケ、マインクア、アクチエ ンゲゼルシャフト), 1974. 07. 26, 例 1 - 3	24, 26
Y		23
A	& DE 2254017 A1 & GB 1416112 A & US 4035143 A	25
X	US 3686271 A (Orsymonde S.A.) 1972. 08. 22, 実施例 4	24
Y	& DE 2038628 A1 & FR 2060088 A1	23
A		25, 26
X	US 3542849 A (Farbenfabriken Bayer A.-G.) 1970. 11. 24, 実施例 14	24
Y	& GB 1112069 A & DE 1543563 A1 & FR 1538978 A1	23
A		25, 26
Y	US 5741926 A (Sharnan Pharmaceuticals, Inc.) 1998. 04. 21, 実施例 90 (ファミリーなし)	30, 31

＜発明の単一性が欠如しているときの意見＞

請求の範囲 2 4－2 6に係る化合物は、請求の範囲 2 3に記載された、請求の範囲 1－1 7に係る化合物を製造する方法において用いられる原料化合物である。また、請求の範囲 3 1に係る化合物は、請求の範囲 3 0に記載された、請求の範囲 1－1 7に係る化合物を製造する方法において用いられる原料化合物である。

しかしながら、請求の範囲 2 4－2 6に係る化合物および請求の範囲 3 1に係る化合物は、請求の範囲 1－1 7に係る化合物が有する基本骨格のうちのイミダゾリジン環が開環した構造を有しており、これらの化合物は主要な構造要素を共有しているとは認められないから、請求の範囲 1－1 7に係る発明、請求の範囲 2 4－2 6に係る発明、請求の範囲 3 1に係る発明は、先行技術を越えるような特別な技術的特徴を共有する関係にあるとはいえない。

したがって、請求の範囲には、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない、以下の 3つの発明群が包含されている。

(1) 請求の範囲 1－1 7に係る化合物、請求の範囲 1 8－2 2に係る医薬、請求の範囲 2 3に係る製造方法、請求の範囲 2 7－2 9に係る化合物、請求の範囲 3 0に係る製造方法の各発明

(2) 請求の範囲 2 4－2 6に係る化合物の発明

(3) 請求の範囲 3 1に係る化合物の発明

＜調査の対象について＞

請求の範囲 1－2 2における「プロドラッグ」は、いかなる構造のものを意味するのか、構造上の定義が明らかでないから、「プロドラッグ」についての調査は行っていない。

請求の範囲 1－9, 1 1－1 6, 1 8－2 2は、明細書に具体的に記載されていない Y－Z－を有する多数の化合物に係る発明を包含するから、これら明細書による裏付けを欠く発明については調査を行っていない。

＜発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き＞

Int. Cl. **A61P43/00** (2006.01), **C07D211/68** (2006.01), **C07D233/86** (2006.01), **C07D277/82** (2006.01), **C07D401/04** (2006.01), **C07D417/04** (2006.01), **A61K31/4439** (2006.01)

＜調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き＞

Int. Cl. **A61P43/00** (2006.01), **C07D211/68** (2006.01), **C07D233/86** (2006.01), **C07D277/82** (2006.01), **C07D401/04** (2006.01), **C07D417/04** (2006.01), **A61K31/4439** (2006.01)

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第8文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

最終頁参照

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☒ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。



PTO/SB/08A/B (09-06)

Approved for use through 03/31/2007. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office, U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

Substitute for form 1449/PTO				Complete if Known	
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Use as many sheets as necessary)				Application Number	11/433,829 – Conf. # 1358
				Filing Date	May 15, 2006
				First Named Inventor	Charles Sawyers
				Art Unit	1626
				Examiner Name	Golam M. Shameem
Sheet	1	of	7	Attorney Docket Number	58086-231261

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No.*	Document Number	Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
		Number-Kind Code ² (if known)			
	A1	4,097,578	06-27-1978	Perronnet et al.	
	A2	4,399,216	08-16-1983	Axel et al.	
	A3	4,559,157	12-17-1985	Smith et al.	
	A4	4,608,392	08-26-1986	Jacquet et al.	
	A5	4,820,508	04-11-1989	Wortzman	
	A6	4,938,949	07-03-1990	Borch et al.	
	A7	4,992,478	02-12-1991	Geria	
	A8	5,010,182	04-23-1991	Brake et al.	
	A9	5,411,981	05-02-1995	Gaillard-Kelly et al.	
	A10	5,434,176	07-18-1995	Claussner et al.	
	A11	5,656,651	08-12-1997	Sovak et al.	
	A12	5,705,654	01-06-1998	Claussner et al.	
	A13	5,750,553	05-12-1998	Claussner et al.	
	A14	5,985,868	11-16-1999	Gray	
	A15	6,479,063	11-12-2002	Weisman et al.	
	A16	6,489,163	12-03-2002	Roy et al.	
	A17	6,506,607	01-14-2003	Shyjan	
	A18	2004/0009969	01-15-2004	Cleve et al.	
	A19	2002/0133833 A1	09-19-2002	Sawyers et al.	
	A20	6,828,471	12-07-04	Sawyers et al.	

Examiner Signature	Date Considered
-----------------------	--------------------

Substitute for form 1449/PTO INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Use as many sheets as necessary)				Complete If Known Application Number 11/433,829 – Conf. # 1358 Filing Date May 15, 2006 First Named Inventor Charles Sawyers Art Unit 1626 Examiner Name Golam M. Shameem Attorney Docket Number 58086-231261	
Sheet	2	of	7		

FOREIGN PATENT DOCUMENTS						
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document	Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	T ²
		Country Code ³ -Number ⁴ -Kind Code ⁵ (if known)				
	B1	EP 362,179	04-04-1990	Smithkline Beecham Corporation		
	B2	WO 00/17163 (with English abstract)	03-30-2000	Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., et al.		
	B3	WO 90/13646 (with English abstract)	11-15-1990	Transgene S.A. Achstetter, et al.		
	B4	WO 97/00071	01-03-1997	Biophysica Foundation Sovak, et al.		
	B5	WO 2005/099693	10-27-2005	The Regents of the University of California		
	B6	WO 2005/060661	07-07-2005	The Regents of the University of California		
	B7	WO 2005/059109	06-30-2005	The Regents of the University of California		

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant. ¹ Applicant's unique citation designation number (optional). ² See Kinds Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov or MPEP 901.04. ³ Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WPO Standard ST.3). ⁴ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. ⁶ Applicant is to place a check mark here if English language translation is attached.

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS				
Examiner Initials	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published.		T ²
	C1	Wallen et al., "Androgen Receptor Gene Mutations in Hormone-Refractory Prostate Cancer", J. Pathology 1999, Vol. 189, pages 559-563.		
	C2	Lu et al. "Molecular Mechanisms of Androgen-Independent Growth of Human Prostate Cancer LNCaP-Al Cells", Endocrinology 1999, Vol. 140, No. 11, pages 5054-5059.		
	C3	Karp et al., Cancer Res. 56: 5547-5556.		
	C4	Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience Publishers, (1995).		
	C5	Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 2 nd edition (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.		
	C6	Chang et al., Science 240 (4850), 324-326 (1988).		
	C7	NM_000044< http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/viewer.fcgi?cmd=Retrieve&db=nucleotide&list_uids=21322251&dopt=GenBank&term=sapiens+AR+androgen+receptor+prostate+cancer&qty=1 >gi:21322251, printed October 24, 2007.		
	C8	Mammalian Cell Biotechnology: a Practical Approach, M. Butler, ed. (IRL Press, 1991).		
	C9	Graham and van der Eb, Virology, 52:456-467.		

Examiner Signature	Date Considered
--------------------	-----------------

Substitute for form 1449/PTO <h2 style="text-align: center;">INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT</h2> <p style="text-align: center;">(Use as many sheets as necessary)</p>		Complete if Known <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Application Number</td> <td>11/433,829 – Conf. # 1358</td> </tr> <tr> <td>Filing Date</td> <td>May 15, 2006</td> </tr> <tr> <td>First Named Inventor</td> <td>Charles Sawyers</td> </tr> <tr> <td>Art Unit</td> <td>1626</td> </tr> <tr> <td>Examiner Name</td> <td>Golam M. Shameem</td> </tr> <tr> <td>Attorney Docket Number</td> <td>58086-231261</td> </tr> </table>		Application Number	11/433,829 – Conf. # 1358	Filing Date	May 15, 2006	First Named Inventor	Charles Sawyers	Art Unit	1626	Examiner Name	Golam M. Shameem	Attorney Docket Number	58086-231261
Application Number	11/433,829 – Conf. # 1358														
Filing Date	May 15, 2006														
First Named Inventor	Charles Sawyers														
Art Unit	1626														
Examiner Name	Golam M. Shameem														
Attorney Docket Number	58086-231261														
Sheet	3	of	7												

C10	Keown et al., <i>Methods in Enzymology</i> , 185:527-537 (1990).	
C11	Mansour et al., <i>Nature</i> , 336:348-352 (1988).	
C12	Muller et al., 1991, <i>Mol. & Cell. Bio.</i> 11:1785.	
C13	Urlaub et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 77:4216 (1980).	
C14	Stinchcomb et al., <i>Nature</i> , 282:39 (1979).	
C15	Kingsman et al., <i>Gene</i> , 7: 141 (1979).	
C16	Tschumper et al., <i>Gene</i> , 10: 157 (1980).	
C17	Jones, <i>Genetics</i> , 85:12 (1977).	
C18	Feldman, B.J. & Feldman, D. The development of androgen-independent prostate cancer. <i>Nat Rev Cancer</i> 1, 34-45 (2001).	
C19	Gelmann, E.P. Molecular biology of the androgen receptor. <i>J Clin Oncol</i> 20, 3001-15 (2002).	
C20	Balk, S.P. Androgen receptor as a target in androgen-independent prostate cancer. <i>Urology</i> 60, 132-8; discussion 138-9 (2002).	
C21	Taplin, M.E. et al. Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist. <i>Cancer Res</i> 59, 2511-5 (1999).	
C22	Taplin, M.E. et al. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. <i>J Clin Oncol</i> 21, 2673-8 (2003).	
C23	Visakorpi, T. et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. <i>Nat Genet</i> 9, 401-6 (1995).	
C24	Taplin, M.E. et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. <i>N Engl J Med</i> 332, 1393-8 (1995).	
C25	Veldscholte, J. et al. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 173, 534-40 (1990).	
C26	Matias, P.M. et al. Structural basis for the glucocorticoid response in a mutant human androgen receptor (AR(ccr)) derived from an androgen-independent prostate cancer. <i>J Med Chem</i> 45, 1439-46 (2002).	
C27	Craft, N., Shostak, Y., Carey, M. & Sawyers, C.L. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. <i>Nat Med</i> 5, 280-5 (1999).	
C28	Gioeli, D. et al. Androgen receptor phosphorylation. Regulation and identification of the phosphorylation sites. <i>J Biol Chem</i> 277, 29304-14 (2002).	
C29	Kato, S. et al. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. <i>Science</i> 270, 1491-4 (1995).	
C30	Font de Mora, J. & Brown, M. AIB1 is a conduit for kinase-mediated growth factor signaling to the estrogen receptor. <i>Mol Cell Biol</i> 20, 5041-7 (2000).	
C31	Tremblay, A., Tremblay, G.B., Labrie, F. & Giguere, V. Ligand-independent recruitment of SRC-1 to estrogen receptor beta through phosphorylation of activation function AF-1. <i>Mol Cell</i> 3, 513-9 (1999).	

Examiner Signature	Date Considered
--------------------	-----------------

Substitute for form 1449/PTO			Complete if Known Application Number 11/433,829 – Conf. # 1358 Filing Date May 15, 2006 First Named Inventor Charles Sawyers Art Unit 1626 Examiner Name Golam M. Shameem Attorney Docket Number 58086-231261	
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Use as many sheets as necessary)				
Sheet	4	of	7	

C32	Gregory, C.W. et al. A mechanism for androgen receptor-mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy. <i>Cancer Res</i> 61, 4315-9 (2001).	
C33	Li, P. et al. Heterogeneous expression and functions of androgen receptor co-factors in primary prostate cancer. <i>Am J Pathol</i> 161, 1467-74 (2002).	
C34	Glass, C.K. & Rosenfeld, M.G. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. <i>Genes Dev</i> 14, 121-41 (2000).	
C35	Raffo, A.J. et al. Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion in vivo. <i>Cancer Res</i> 55, 4438-45 (1995).	
C36	McDonnell, T.J. et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. <i>Cancer Res</i> 52, 6940-4 (1992).	
C37	Kinoshita, H. et al. Methylation of the androgen receptor minimal promoter silences transcription in human prostate cancer. <i>Cancer Res</i> 60, 3623-30 (2000).	
C38	Shang, Y., Myers, M. & Brown, M. Formation of the androgen receptor transcription complex. <i>Mol Cell</i> 9, 601-10 (2002).	
C39	Zhau, H.Y. et al. Androgen-repressed phenotype in human prostate cancer. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 93, 15152-7 (1996).	
C40	Wainstein, M.A. et al. CWR22: androgen-dependent xenograft model derived from a primary human prostatic carcinoma. <i>Cancer Res</i> 54, 6049-52 (1994).	
C41	Ellis, W.J. et al. Characterization of a novel androgen-sensitive, prostate-specific antigen-producing prostatic carcinoma xenograft: LuCaP 23. <i>Clin Cancer Res</i> 2, 1039-48 (1996).	
C42	Horoszewicz, J.S. et al. LNCaP model of human prostatic carcinoma. <i>Cancer Res</i> 43, 1809-18 (1983).	
C43	Klein, K.A. et al. Progression of metastatic human prostate cancer to androgen independence in immunodeficient SCID mice. <i>Nat Med</i> 3, 402-8 (1997).	
C44	Perou, C.M. et al. Molecular portraits of human breast tumors. <i>Nature</i> 406, 747-52 (2000).	
C45	Gregory, C.W., Johnson, R.T., Jr., Mohler, J.L., French, F.S. & Wilson, E.M. Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. <i>Cancer Res</i> 61, 2892-8. (2001).	
C46	Huang, Z.Q., Li, J. & Wong, J. AR possess an intrinsic hormone-independent transcriptional activity. <i>Mol Endocrinol</i> 16, 924-37 (2002).	
C47	Matias, P.M. et al. Structural evidence for ligand specificity in the binding domain of the human androgen receptor. Implications for pathogenic gene mutations. <i>J Biol Chem</i> 275, 26164-71 (2000).	
C48	Lobaccaro, J.M. et al. Molecular modeling and in vitro investigations of the human androgen receptor DNA-binding domain: application for the study of two mutations. <i>Mol Cell Endocrinol</i> 116, 137-47 (1996).	
C49	Migliaccio, A. et al. Steroid-induced androgen receptor-oestradiol receptor beta-Src complex triggers prostate cancer cell proliferation. <i>Embo J</i> 19, 5406-17 (2000).	
Examiner Signature	Date Considered	

Substitute for form 1449/PTO <h2 style="text-align: center; margin: 10px 0;">INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT</h2> <p style="text-align: center; margin: 10px 0;">(Use as many sheets as necessary)</p>		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">Complete if Known</th> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Application Number</td> <td style="padding: 2px;">11/433,829 – Conf. # 1358</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Filing Date</td> <td style="padding: 2px;">May 15, 2006</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">First Named Inventor</td> <td style="padding: 2px;">Charles Sawyers</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Art Unit</td> <td style="padding: 2px;">1626</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Examiner Name</td> <td style="padding: 2px;">Golam M. Shameem</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Attorney Docket Number</td> <td style="padding: 2px;">58086-231261</td> </tr> </table>		Complete if Known		Application Number	11/433,829 – Conf. # 1358	Filing Date	May 15, 2006	First Named Inventor	Charles Sawyers	Art Unit	1626	Examiner Name	Golam M. Shameem	Attorney Docket Number	58086-231261
Complete if Known																	
Application Number	11/433,829 – Conf. # 1358																
Filing Date	May 15, 2006																
First Named Inventor	Charles Sawyers																
Art Unit	1626																
Examiner Name	Golam M. Shameem																
Attorney Docket Number	58086-231261																
Sheet	5	of	7														

C50	Kousteni, S. et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. Cell 104, 719-30 (2001).	
C51	Manolagas, S.C., Kousteni, S. & Jilka, R.L. Sex steroids and bone. Recent Prog Horm Res 57, 385-409 (2002).	
C52	DePrimo, S.E. et al. Transcriptional programs activated by exposure of human prostate cancer cells to androgen. Genome Biol 3, RESEARCH0032 (2002).	
C53	Masiello, D., Cheng, S., Bubley, G.J., Lu, M.L. & Balk, S.P. Bicalutamide functions as an androgen receptor antagonist by assembly of a transcriptionally inactive receptor. J Biol Chem 277, 26321-6 (2002).	
C54	Edwards, J., Krishna, N.S., Grigor, K.M. & Bartlett, J.M. Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. Br J Cancer 89, 552-6 (2003).	
C55	Laitinen, S., Karhu, R., Sawyers, C.L., Vessella, R.L. & Visakorpi, T. Chromosomal aberrations in prostate cancer xenografts detected by comparative genomic hybridization. Genes Chromosomes Cancer 35, 66-73 (2002).	
C56	Grad, J.M., Dai, J.L., Wu, S. & Burnstein, K.L. Multiple androgen response elements and a Myc consensus site in the androgen receptor (AR) coding region are involved in androgen-mediated up-regulation of AR messenger RNA. Mol Endocrinol 13, 1896-911 (1999).	
C57	Craft, N. et al. Evidence for clonal outgrowth of androgen-independent prostate cancer cells from androgen-dependent tumors through a two-step process. Cancer Res 59, 5030-6 (1999).	
C58	Ellwood-Yen, K. et al. Myc-driven murine prostate cancer shares molecular features with human prostate tumors. Cancer Cell 4, 223-38 (2003).	
C59	Wang, S. et al. Prostate-specific deletion of the murine Pten tumor suppressor gene leads to metastatic prostate cancer. Cancer Cell 4, 209-21 (2003).	
C60	Shiau, A.K. et al. The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. Cell 95, 927-37 (1998).	
C61	Norris, J.D. et al. Peptide antagonists of the human estrogen receptor. Science 285, 744-6 (1999).	
C62	Baek, S.H. et al. Exchange of N-CoR corepressor and Tip60 coactivator complexes links gene expression by NF-kappaB and beta-amyloid precursor protein. Cell 110, 55-67 (2002).	
C63	Shang, Y. & Brown, M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. Science 295, 2465-8 (2002).	
C64	Schellhammer, P.F. et al. Prostate specific antigen decreases after withdrawal of antiandrogen therapy with bicalutamide or flutamide in patients receiving combined androgen blockade. J Urol 157, 1731-5 (1997).	
C65	Sack, J.S. et al. Crystallographic structures of the ligand-binding domains of the androgen receptor and its T877A mutant complexed with the natural agonist dihydrotestosterone. Proc Natl Acad Sci U S A 98, 4904-9 (2001).	

Examiner Signature	Date Considered
-----------------------	--------------------

Substitute for form 1449/PTO INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Use as many sheets as necessary)				Complete if Known Application Number 11/433,829 – Conf. # 1358 Filing Date May 15, 2006 First Named Inventor Charles Sawyers Art Unit 1626 Examiner Name Golam M. Shameem Attorney Docket Number 58086-231261	
Sheet	6	of	7		

C66	Zhou, Z.X., Sar, M., Simental, J.A., Lane, M.V. & Wilson, E.M. A ligand-dependent bipartite nuclear targeting signal in the human androgen receptor. Requirement for the DNA-binding domain and modulation by NH2-terminal and carboxyl-terminal sequences. <i>J Biol Chem</i> 269, 13115-23 (1994).	
C67	Chen, C.D., Welsbie, D.S., Tran, C., Baek, S.H., Chen, R., Vessella, R., Rosenfeld, M.G., and Sawyers, C.L., Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy, <i>Nat. Med.</i> , 10: 33-39, 2004.	
C68	<i>The Pharmacological Basis of Therapeutics</i> , Goodman and Gilman, eds., Macmillan Publishing Co., New York.	
C69	<i>The Practice of Medicinal Chemistry</i> , Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996).	
C70	<i>Design of Prodrugs</i> , edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985).	
C71	A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991).	
C72	Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 th Edition, Gennaro (ed.) 1995, Mack Publishing Company, Easton, PA.	
C73	Teutsch, G.; Goubet, F.; Battmann, T.; Bonfils, A.; Bouchoux, F.; Ceredo, E.; Goffi, D.; Gaillard-Kelly, M.; Philibert, D. <i>J. Steroid Biochem. Molec. Biol.</i> 1994, 48, 111-119.	
C74	Van Dort, M. E.; Robins, D. M.; Wayburn, B. <i>J. Med. Chem.</i> 2000, 43, 3344-3347.	
C75	Homma, S., et al., "Differential levels of human leukocyte antigen-class I, multidrug-resistance 1 and androgen receptor expressions in untreated prostate cancer cells: the robustness of prostate cancer", <i>Oncol. Rep.</i> 18 (2), 343-346 (2007).	
C76	Cai, C., et al., "c-Jun has multiple enhancing activities in the novel cross talk between the androgen receptor and Ets variant gene 1 in prostate cancer", <i>Mol. Cancer Res.</i> 5 (7), 725-735 (2007).	
C77	Su, Q.R., et al., "Polymorphisms of androgen receptor gene in childhood and adolescent males with first-onset major depressive disorder and association with related symptomatology", <i>Int. J. Neurosci.</i> 117 (7), 903-917 (2007).	
C78	Brockschmidt, F.F., et al., "The two most common alleles of the coding GGN repeat in the androgen receptor gene cause differences in protein function", <i>J. Mol. Endocrinol.</i> 39 (1), 1-8 (2007).	
C79	Hamilton-Reeves, J.M., et al., "Isoflavone-rich soy protein isolate suppresses androgen receptor expression without altering estrogen receptor-beta expression or serum hormonal profiles in men at high risk of prostate cancer", <i>J. Nutr.</i> 137 (7), 1769-1775 (2007).	
C80	Sweet, C.R., et al., "A unique point mutation in the androgen receptor gene in a family with complete androgen insensitivity syndrome", <i>Fertil. Steril.</i> 58 (4), 703-707 (1992).	
C81	Batch, J.A., et al., "Androgen receptor gene mutations identified by SSCP in fourteen subjects with androgen insensitivity syndrome", <i>Hum. Mol. Genet.</i> 1 (7), 497-503 (1992).	

Examiner Signature	Date Considered
--------------------	-----------------

Substitute for form 1449/PTO				Complete if Known	
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Use as many sheets as necessary)				Application Number	11/433,829 – Conf. # 1358
				Filing Date	May 15, 2006
				First Named Inventor	Charles Sawyers
				Art Unit	1626
				Examiner Name	Golam M. Shameem
Sheet	7	of	7	Attorney Docket Number	58086-231261

C82	Wooster, R., et al., "A germline mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenshtein syndrome", Nat. Genet. 2 (2), 132-134 (1992).	
C83	Saunders, P. T., et al., "Point mutations detected in the androgen receptor gene of three men with partial androgen insensitivity syndrome", Clin. Endocrinol. (Oxf) 37 (3), 214-220 (1992).	
C84	Zoppi, S., et al., "Amino acid substitutions in the DNA-binding domain of the human androgen receptor are a frequent cause of receptor-binding positive androgen resistance", Mol. Endocrinol. 6 (3), 409-415 (1992).	
C85	International Search Report issued in PCT Application PCT/US2005/005529, mailed on November 10, 2005	
C86	International Search Report issued in PCT Application PCT/US2004/042221, mailed on June 20, 2005	
C87	Wang, Long G., et al., "Overexpressed androgen receptor linked to p21WAF1 silencing may be responsible for androgen independence and resistance to apoptosis of a prostate cancer cell line", Cancer Research 61 (20), pp. 7544-7551 (October 15, 2001).	
C88	Shi, Xu-Bao, et al., "Functional analysis of 44 mutant androgen receptors from human prostate cancer", Cancer Research 62 (5), pp. 1496-1502 (March 1, 2002).	
C89	Navone, N. M., et al., "Model Systems of Prostate Cancer: Uses and Limitations" Cancer Metastasis, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, NL, 17 (4), 1999, pp. 361-371.	

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²Applicant is to place a check mark here if English language Translation is attached.

Examiner Signature		Date Considered	
-----------------------	--	--------------------	--